

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



MUDr. Michal Goetz

Cerebelární funkce u poruchy pozornosti s hyperaktivitou
Cerebellar functions in Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Disertační práce

Školitel: Doc. MUDr. Vladimír Hort, CSc.

Praha 2014

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 14. 2. 2014

MUDr. Michal Goetz

Identifikační záznam

GOETZ, Michal. Cerebelární funkce u poruchy pozornosti s hyperaktivitou [Cerebellar functions in Attention Deficit Hyperactivity Disorder]. Praha, 2014. 190 stran, Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

Poděkování

Rád bych vyjádřil co nejupřímnější poděkování svému školiteli Doc. MUDr. Vladimíru Hortovi, CSc. za vedení v průběhu celého studia. Jeho laskavá a moudře aplikovaná podpora byla tím hlavním, co mi pomohlo udržet si entuziasmus, pro jakoukoliv vědeckou práci nezbytný a leckdy dost zkoušený. V této souvislosti chci srdečně poděkovat prof. MUDr. Michalu Hrdličkovi, CSc. za jeho doporučení doc. Horta jako školitele. Můj další mimořádný dík patří profesoru Myronu Belferovi, M.D. z Harvard University, Cambridge, MA, který mi svou velkorysou podporou otevřel nepředstavitelné a jinak nedosažitelné informační zdroje a zároveň mi poskytl jeden ze vzorů lidskosti a vedení začínajících akademických pracovníků. V neposlední řadě chci poděkovat svým spolupracovníkům MUDr. Jaroslavě Schwabové, Ph.D., Mgr. Alici Maulisové za obětavou práci při sběru dat a Doc. RNDr. Zdeňku Hlávkovi, Ph.D. a PhDr. Radku Ptáčkovi, Ph.D. za statistické zpracování výsledků. Nakonec mi dovoluji vyjádřit úctu a díky svým pacientům a dobrovolníkům, kteří dali souhlas se zapojením do výzkumu a umožnili mi tak provést tuto zajímavou studii.

Práce byla podpořena grantem GAUK 0383/2010

Abstrakt

Cíl: Zjistit výskyt cerebelárních příznaků a balančních obtíží u dětí s poruchou pozornosti s hyperaktivitou (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) a otestovat vztah těchto parametrů s behaviorálními a kognitivními markery.

Metoda: 62-dětí s ADHD a 62 typicky se vyvíjejících dětí (typically developing, TD) bylo vyšetřeno pomocí klinické škály pro hodnocení ataxií International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), byla provedena série měření na elektronické nestabilní plošině, administrován Conners' Continuous Performance Test -II v.5 (CPT-II) a test Reyovy komplexní figury. Rodiče vyplnili screeningovou škálu psychiatrických příznaků (Child Symptom Inventory-4, CSI-4)

Výsledky: Děti s ADHD měly významně vyšší skóre cerebelárních příznaků ve srovnání s kontrolami. Skóre cerebelárních příznaků klesalo s věkem ve skupině s ADHD, u kontrol zůstávalo stabilní. U obou skupin byly cerebelární symptomy ve vztahu k závažnosti hyperaktivity-impulzivity; variabilitě reakčního času a vzestupu jeho variability s trváním testu. Více proměnných bylo ve vztahu k cerebelárním symptomům ve skupině s ADHD včetně omission errors a vzestupu variability reakčního času při změně intervalu mezi stimuly. Vyšší skóre cerebelárních příznaků predikovalo horší výkon v kopii Reyovy figury ve skupině ADHD a při analýze celého souboru. Vyšší skóre cerebelárních příznaků predikovalo horší výkon v reprodukci Reyovy figury v obou skupinách. Děti s ADHD měly celkově větší balanční amplitudu a méně se zlepšovaly ve srovnání s kontrolami. Horší skóre u všech balančních proměnných predikovalo vyšší variabilitu reakčního času jak u dětí s ADHD tak u kontrol. Nezjistili jsme signifikantní vliv horšího balančního

výkonu na žádnou z fází testu Reyovy figury. Cerebelární symptomy byly v signifikantím vztahu s balančním výkonem. Závěr: Naše výsledky potvrzují význam cerebella v patofyziologii ADHD a poukazují na vztah motorických a kognitivních funkcí.

Klíčová slova: attention-deficit/hyperactivity disorder, Conner's Continuous Performance Test, cerebellum, balanc, variabilita reakčního času

Abstract

Objective: To examine the presence of cerebellar symptoms and balance performance in ADHD and their association with behavioral markers of this disorder. Method: Sixty-two children with ADHD and 62 typically developing (TD) children were examined for cerebellar symptoms using the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), underwent the testing of balance ability using the electronic balancing platform, Conners' Continuous Performance Test-II v.5 (CPT-II) and Rey Complex Figure test (RCFT) has been administered. Results: Children with ADHD had significantly more cerebellar symptoms compared with the TD children. Cerebellar symptom scores decreased with age in the ADHD group; in the TD group remained stable. In both groups, cerebellar symptoms were associated with parent rated hyperactive/impulsive symptoms, variability of response time standard error (RT-SE) and increase of response time standard error as the test progresses. More variables were associated with cerebellar symptoms in the ADHD group including omission errors, overall RT-SE and its increase for prolonged inter-stimulus intervals. Higher score of cerebellar symptoms predicted worse outcome in the reproduction of the RCFT in ADHD group, but not in TD group. Higher score of cerebellar symptoms predicted worse outcome in the recall of RCFT in both groups. Children with ADHD showed higher overall balance amplitude in compare with controls. Worse outcome in balance test predicted an increase of variability of reaction time in both groups. Our analysis did not establish any significant relationship between balance performance and RCFT. Cerebellar symptoms correlated with balance performance. Conclusions: Our results indicate a role for cerebellar impairment in the ADHD and highlight the importance of research into motor functions in children with ADHD.

Key Words: attention-deficit/hyperactivity disorder, Conner's Continuous Performance Test, cerebellum, reaction time variability

OBSAH

1. Porucha pozornosti s hyperaktivitou (Attention deficit/hyperactivity disorder; ADHD)	10
1.1 Základní vymezení.....	10
1.2 Historický vývoj konceptu poruchy	11
1.3 Rozdíly mezi ADHD a Hyperkinetickými poruchami.....	13
1.4 ADHD v nové klasifikaci DSM-V.....	14
1.5 Epidemiologie	17
1.6 Klinický projev ve vývojové perspektivě	17
1.7 Proměny symptomů v čase	20
1.8 Komorbidita ADHD.....	23
1.9 Diagnostika	24
1.10 Základní koncepce léčby	26
1.10.1 Stimulancia	27
1.10.2 Nestimulační léky	31
1.10.3 Farmakologická léčba ADHD a kardiovaskulární rizika	33
1.10.4 Dlouhodobá farmakologická léčba ADHD	34
1.10.5 Vztah farmakologické léčby a psychoterapie	37
1.10.6 Psychosociální léčba.....	39
1.11 Etiologie	42
1.11.1 Genetika	43
1.11.2 Biologické faktory prostředí	44
1.11.3 Psychosociální faktory.....	45
1.12 Neuroobrazovací koreláty ADHD.....	46
1.12.1 Strukturální studie	46
1.12.2 Funkční zobrazení a základní charakteristika sítí CNS.....	49
1.12.3 Vliv medikace na aktivitu funkčních sítí u ADHD	54
1.13 Neuropsychologické teorie ADHD a jejich neurologický substrát.....	55
1.13.1 Inhibiční teorie ADHD.....	55
1.13.2 Teorie narušení schopnosti odložit odměnu	67
2 Cerebellum	71
2.1 Mozeček a nemotorické funkce.....	71
2.2 Anatomie cerebella.....	71
2.3 Klasický pohled na spojení mozečku s kůrou	73
2.4 Nové pohledy na nucleus dentatus a jeho zapojení.....	74
2.5 Cerebro-cerebelární smyčky.....	76
2.6 Propojení mozečku a bazálních ganglií	77
2.7 Mozeček a bazální ganglia v procesech učení.....	78
2.8 Teoretické modely mozečkové regulace.....	80
2.9 Evidence pro zapojení cerebela v etiologii ADHD	84
2.9.1 Strukturální neuroobrazovací studie mozečku u ADHD	84
2.9.2 Funkční zobrazování.....	87
2.9.3 Motorické symptomy u ADHD a jejich vztah mozečku	87
2.10 Balanční funkce, ADHD a mozeček	88
3 Výzkumná část.....	92
3.1 Teoretické pozadí	92
3.2 Cíle:	94

3.3	Soubor a metodika.....	95
3.4	Výsledky	108
3.4.1	Rozdíly mezi skupinami a charakteristiky skupin ve výkonu v CPT-II	108
3.4.2	Mozečkové symptomy a jejich vztahy	110
3.4.3	Balanční výkon a jeho vztahy	114
3.4.4	Vztah balačního výkonu mozečkových symptomů a vizuoprostorových a paměťových funkcí.....	133
3.4.5	Vztah balačního výkonu a skóre cerebelárních příznaků	134
3.5	Diskuse	135
3.5.1	Cerebelární symptomy.....	135
3.5.2	Balanční výkon	141
3.6	Závěr.....	148
4	Literatura.....	151

Úvod

Porucha pozornosti s hyperaktivitou (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) je nejčastější poruchou v dětském věku a pokračuje do dospělosti. Přestože se první projevy diagnostikují nejčastěji ve školním věku, začíná interagovat s prostředím již od narození. Časné projevy nelze zařadit do současných diagnostických kategorií a proto je hledání markerů, které by bylo možné zachytit již v ranném věku nesmírně důležité. Motorické symptomy, také nazývány clumsiness, jež zahrnují poruchy jemné i hrubé motoriky v podobě koordinačních a balančních obtíží je možné identifikovat časně a jejich vysoký výskyt je u ADHD dávno znám. Rostoucí poznatky o ADHD jakožto poruše konektivity sítí velkého rozsahu vyplývající z vývojových abnormit řady struktur CNS zvyšuje zájem o dříve opomíjené oblasti, jako jsou například okruhy senzomotorické regulace. Současné vývojové teorie kognice revidují původní místo prefrontálního kortexu jako ústřední regulační struktury, jíž jsou ostatní oblasti podřízené. Obohacené o poznatky translačního výzkumu a evoluční hledisko, obrací naši pozornost k subkortikálním strukturám a významu motorického vývoje pro rozvoj kognitivních funkcí v ontogenezi. Ústřední postavení v těchto teoriích zaujímá mozeček, který disponuje enormní výpočetní kapacitou a je ideální strukturou pro integraci nejsložitějších informací, mezi něž patří pochopitelně kognice. Neuroanatomické studie potvrzují strukturální podklady pro účast cerebella ve vyšších poznávacích funkcích a zobrazovací studie testují funkci mozečku v kognitivních paradigmatech. Už se neptáme, zda je mozeček zapojen do nemotorických funkcí, ale ptáme se jak. Výzkum cerebelárních funkcí u ADHD je tedy vysoce zajímavé a aktuální téma a proto je předmětem této práce.

Po teoretickém úvodu shrnujícím relevantní poznatky k tématu práce následuje výzkumná část.

1. Porucha pozornosti s hyperaktivitou (Attention deficit/hyperactivity disorder; ADHD)

1.1 Z á k l a d n í v y m e z e n í

Porucha pozornosti s hyperaktivitou (zkratka ADHD, z anglického attention-deficit/hyperactivity disorder) je výrazně dědičná neurovývojová porucha s chronickým průběhem. Celosvětová prevalence ADHD v populaci se odhaduje na 5,29 % u dětí (Polanczyk *et al.* 2007) a na 3,4 % u dospělých (Fayyad *et al.* 2007). Prevalence je vyšší u chlapců než u dívek, i když některé studie naznačují mnohem menší rozdíl ve frekvenci mezi pohlavími, než jsme se v minulosti domnívali. (Biederman & Faraone 2005)

ADHD je charakterizována vývojově nadměrnou hladinou nepozornosti, impulzivitou a hyperaktivitou.. Kromě těchto hlavních rysů je ADHD často doprovázena dalšími soubory symptomů, jako je exekutivní dysfunkce (Willcutt *et al.* 2005) a deficit v emoční inhibici a seberegulaci. (Spencer *et al.* 2011). Častá u ADHD je psychiatrická komorbidita (60 – 70 %); závažnost komorbidních onemocnění roste s věkem (Biederman 2005). ADHD vede u postižené osoby k významnému zhoršení sociálního a rodinného života a k horším výsledkům při studiu i v práci (Coghill *et al.* 2008). Genetické studie shodně prokazují, že ADHD se přenáší v rodinách (Smith *et al.* 2009). Podíl dědičnosti u ADHD se odhaduje na 76 %, což je jedním z nejvyšších podílů v psychiatrii (Faraone *et al.* 2005). Genetika ADHD je složitá, jde o interakce mezi několika geny s malým efektem, kde nejstálějšími kandidáty jsou geny kódující struktury a enzymy se vztahem k neurotransmisi monoaminů (Faraone & Mick 2010). Patofyziologie ADHD

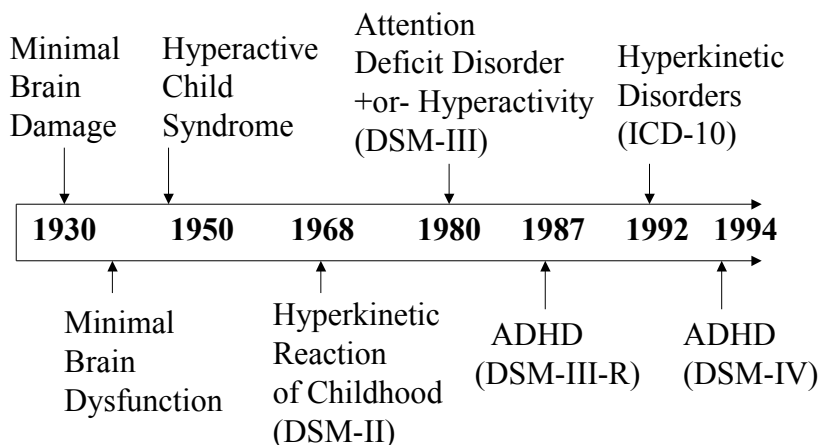
doposud není zcela známa. Bylo formulováno několik přijatelných hypotéz, které postulují deficit v inhibiční kontrole (Barkley 1997), v regulaci motivace a odměny (Sonuga-Barke *et al.* 2003), v aktivaci (Sergeant 2000) a v timingu (Hart *et al.* 2012). Konceptualizace neurologického substrátu ADHD se posunula od prefrontálního deficitu směrem k strukturám kortiko-subkortikálních okruhů a nedávno až k mozkovým sítím ve velkém měřítku (Castellanos & Proal 2012). Porucha pozornosti s hyperaktivitou se diagnostikuje na základě klinického psychiatrického vyšetření (Biederman & Faraone 2005). Evidence based léčbou je kombinace behaviorální terapie a medikace (Biederman & Faraone 2005).

1.2 Historický vývoj konceptu poruchy

V roce 1902 popsal zakladatel britské pediatrie George Still soubor 43 dětí ze své praxe, které se nápadně lišily od svých vrstevníků výraznou nepozorností a nadměrnou živostí (Barkley 1997). Still se však ve svém popisu nezaměřoval na symptomy jako nepozornost, hyperaktivita, impulzivita, ale kladl důraz na zhoršenou seberegulaci, což interpretoval jako "selhání morální kontroly". Je pozoruhodné, že jeho práce prošla prakticky bez povšimnutí po několik desítek let, v literatuře se až do začátku 70. let 20. století neobjevily žádné citace (Taylor 2011). Od té doby se koncept postupně měnil. Vznikla jednotka Minimal Brain Dysfunction (MBD), v jejíž etiologii se předpokládalo poškození mozku a která zahrnovala: normální IQ, problémy s percepcí, chápáním, jazykem, pamětí a kontrolou impulsů. Postupně se přenesl důraz na poruchy pozornosti, ale stále se předpokládal jasný vnější inzult vedoucí k organickému nálezu (Douglas & Peters 1979). V následujícím desetiletí se začalo opouštět etiologické hledisko a pro

diagnostiku byl rozhodující behaviorální projev charakteristický nepozorností, hyperaktivitou a impulzivitou. Ve Spojených státech se v DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3. revize) objevuje koncept ADD (*Attention Deficit Disorder*) – porucha pozornosti, tedy předtím známé příznaky hyperaktivity a impulzivity byly odsunuty do pozadí. Začátkem 90. let se ve čtvrté revizi manuálu duševních poruch objevuje (DSM-IV) jednotka ADHD (*Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*), vedle poruchy pozornosti opět objevila kritéria hyperaktivity a impulzivity. Klinické vymezení se přeneslo i do páté revize (DSM-V), ale rozšířilo se věkové rozpětí, dokdy musí být první evidence typických symptomů. Z původních sedmi let se nyní akceptuje dvanáct, což má význam pro diagnostiku dospělých. V Evropě šel vývoj pomaleji a jednotka analogická MBD, která byla v International Classification of Diseases (ICD) označovaná jako lehká mozková dysfunkce (LMD), přetrvávala mnohem déle. Rovněž předpokládala mírné poškození mozku před porodem či v době kolem porodu a příznaky hyperaktivity a impulzivity byly považovány za důsledky takového poškození (Wender 1975). LMD byla jednotka široká a zahrnovala i děti hypoaktivní, nepozorné, děti s dnešními specifickými poruchami učení (dyslexie, dysortografie, dyskalkulie), či děti s vývojovou poruchou motorické funkce. V 10. revizi Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) se již objevuje *Hyperkinetická porucha*, která má dvě podjednotky, a to „Porucha aktivity a pozornosti“ (F90.0) a „Hyperkinetická porucha chování“ (F90.1). Posledně jmenovaná jednotka F90.1 k základním příznakům (porucha pozornosti, hyperaktivita a impulzivitě) přidává ještě stabilní vzorce problémového chování (nadměrná opozičnost, negativismus,

agrese, krádeže, ničení majetku, záměrné a hrubé porušování pravidel a další)
(Swanson *et al.* 1998)



Biedermann, 16th ECNP Congress, Prague 2003

Obrázek 1 Vývoj klasifikace

1.3 Rozdíly mezi ADHD a Hyperkinetickými poruchami

V obou klasifikacích jsou vymezeny 3 základní příznakové okruhy – *porucha pozornosti* (nepozornost), *hyperaktivita* (motorická složka) a *zvýšená impulzivita*. DSM-V definuje devět konkrétních příznaků, které popisují nepozornost, a devět, které definují hyperaktivitu a impulzivitu (tyto dvě oblasti spolu souvisí). Příznaky jsou popisně definovány, např. pro nepozornost: „*Má často potíže s udržením pozornosti na úkoly nebo činnosti při hře*“, nebo „*Když na něj mluvíte přímo, často se zdá, že neposlouchá*“ a pro hyperaktivitu/impulzivitu například: „*Často si hraje s*

rukama nebo s nohama nebo se vrtí na místě“ nebo *„Často vyhrkává odpovědi ještě před dokončením dotazu“*. Je-li přítomno v některé skupině minimálně 6 příznaků po dobu minimálně 6 měsíců, splňuje pacient diagnostická kritéria pro ADHD. Může mít tedy jen příznaky nepozornosti a žádný příznak hyperaktivity/impulzivity nebo naopak. MKN-10 vyžaduje aby jedinec vykazoval příznaky ve všech 3 základních oblastech (nepozornost, impulzivita, hyperaktivita). Teprve pak může být diagnostikována Hyperkinetická porucha, konkrétně Porucha aktivity a pozornosti (F90.0). To odpovídá kombinovanému podtypu ADHD, přičemž podtypy „s převahou poruchy pozornosti“ a „s převahou hyperaktivity/impulzivity“ by nenaplnily diagnostická kritéria a jedinec by tak nebyl podle MKN-10 diagnostikován. V souhrnu se dá říct, že americká diagnóza ADHD zachytí více případů, zatímco MKN-10 jako hyperkinetické diagnostikuje pouze závažné případy ADHD. Americká klasifikace dále vyžaduje, aby se symptomy vyskytovaly nejméně ve dvou prostředích (škola, rodina, zaměstnání, volný čas) (APA, 2000).

1 . 4 A D H D v n o v é k l a s i f i k a c i D S M - V

Nová revize klasifikace duševních nemocí, která nyní vstupuje v anglosaských zemích v platnost, reflektuje výsledky rozsáhlých klinických a laboratorních výzkumů v posledních desetiletích (Coghill & Seth 2010). Víme již velmi přesvědčivě, že neurobiologickým podkladem ADHD je vrozená dysfunkce několika regulačních systémů v CNS, přičemž těžiště funkčního deficitu se může u různých jedinců lišit a vyvíjí se v čase (Castellanos & Tannock 2002). Tyto

poznatky jsou reflektovány v nové klasifikaci tím, že je porucha pozornosti s hyperaktivitou zařazena do kapitoly neurovývojových poruch.

Je potvrzeným faktem, že ADHD je chronická porucha. U nejméně 50% pacientů pokračuje z dětství do dospělosti (Stein *et al.* 2011). Klinický projev se však v čase do určité míry mění. Mozek od dětství do rané dospělosti prochází intenzivním vývojem, některé deficity se mohou plně upravit, zatímco v jiné oblasti může zůstat výrazné postižení. Hyperaktivita s věkem klesá. Jedinci, kteří původně naplňovali kritéria pro kombinovaný subtyp, u kterého jsou hyperaktivita s impulzivitou zastoupeny ve stejné míře jako nepozornost, časem již naplní kritéria jen pro subtyp nepozorný (Lahey *et al.* 2005). Postupem času také může jedinec s ADHD vyvinout určité kompenzační mechanismy, kterými dokáže některé symptomy potlačit (Sable *et al.* 2013; Coghill *et al.* 2013). Přestože hovoříme o jedné poruše, najdeme mezi pacienty s ADHD velké rozdíly nejen v závažnosti, ale i v zastoupení základních symptomů. Vyjádření symptomů může navíc kolísat v krátkodobém horizontu. Některé dny například ve škole působí dítě s ADHD téměř bez symptomů a ve výuce pracuje normálně, aby o několik dní později zcela selhávalo (Castellanos *et al.* 2009). V neposlední řadě je v různých věkových obdobích patrná různá senzitivita jedince ke specifickým vlivům prostředí, zejména sociálnímu a rodinnému stresu (Corominas *et al.* 2012). Nová klasifikace proto již nehovoří o subtypech ADHD (nepozorný, hyperaktivně impulzivní, kombinovaný), ale o klinických vyjádřeních.

V DSM-V je stejně jako v předchozí revizi této klasifikace vyžadováno, aby dítě pro naplnění kritérií ke stanovení diagnózy ADHD vykazovalo alespoň 6 symptomů z oblasti nepozornosti a/nebo 6 symptomů hyperaktivity a impulzivity. Ovšem u

dospělých s ohledem na pokles hyperaktivity s věkem je v DSM-V vyžadováno jen 5 symptomů z jedné nebo druhé skupiny.

Ve stávající DSM-IV je kritérium aby se příznaky vyskytovaly již před 7. rokem věku. V DSM-V došlo i k revizi kritéria pro věk záchytu prvních příznaků. Do ambulancí přicházejí adolescenti a dospělí, kteří vykazují jasné symptomy poruchy, ale těžko lze zpětně zjistit, zda se objevily již před 7. rokem věku. V nové DSM-V nyní postačí evidence o výskytu několika symptomů před 12. rokem věku.

Pro stanovení diagnózy dle DSM-IV nestačil prostý výskyt symptomů, ale bylo nutné, aby tyto příznaky způsobovaly obtíže minimálně ve dvou prostředích. V nové klasifikaci bylo toto kritérium ještě zpřísněno. V DSM-V je nyní vyžadován výskyt vysloveně několika symptomů nepozornosti a/nebo hyperaktivity a impulzivity napříč alespoň dvěma prostředími.

Nová klasifikace také zohledňuje opakovaně ověřený poznatek, že symptomy poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) se často vyskytují zároveň se symptomy poruch autistického spektra (Rommelse *et al.* 2010). Stávající DSM-IV neumožňovala paralelní určení těchto dvou diagnóz u jednoho pacienta. V klinické praxi je však řada dětí s autistickými poruchami léčena pro těžkou hyperaktivitu a nepozornost a znamená to pro ně výrazné zlepšení kvality života. Nová klasifikace DSM-V proto bude připouštět paralelní stanovení diagnózy ADHD s některou z okruhu pervazivních vývojových poruch (poruch autistického spektra).

Očekáváme, že s novými poznatky bude možné rozlišovat různé subtypy ADHD na základě identifikace typu neurobiologického postižení (Nigg *et al.* 2005). Zatím však je dominantním diagnostickým nástrojem pečlivé klinické vyšetření zaměřené na záchyt symptomů v různých prostředích a nová revize klasifikace jde

vstříc této diagnostické metodě. Vždy je nutné snažit se zodpovědět si otázku „proč dané dítě v konkrétním prostředí vykazuje tyto příznaky“.

1.5 Epidemiologie

ADHD je jedna z nejčastějších psychiatrických diagnóz v dětském věku vyžadující léčbu. Odhady prevalence jsou různé v závislosti na zvoleném klasifikačním systému. Studie s kritérii DSM-IV ukazují na prevalenci 7,5-10% (Polanczyk *et al.* 2007) Pokud jsou použita kritéria MKN-10, je udávána výrazně nižší prevalence 1-4%. Americká psychiatrická asociace na základě mnoha studií vydala v roce 2000 konsenzuální údaj 3-7%. Poměr pohlaví se také velmi liší v různých studiích. V klinickém vzorku je to asi 6:1 ve prospěch chlapců, v populačních studiích 3,5:1 ve prospěch chlapců (Rucklidge 2010). Chlapci i dívky vykazují stejné příznaky, ale u dívek je méně komorbidních projevů opozičnosti a agresivity (Barkley, 2006). U dospělých je odhad prevalence v USA 2-5%, ale zatím není dostatek výzkumných dat (Matte *et al.* 2012). Prevalence u žen, je zde na rozdíl od dětí a adolescentů blízká prevalenci u mužů (Nussbaum 2012).

1.6 Klinický projev ve vývojové perspektivě

První klinické projevy ADHD se mohou objevit již velmi časně. Od kojeneckého věku lze u některých dětí pozorovat nepravidelný rytmus spánku a bdění, zvýšenou plačtivost až neutišitelnost apod. (Skovgaard 2010). V tomto období se můžeme vyslovit pouze pro budoucí riziko ADHD, ale nelze ještě stanovit diagnózu. Pokud symptomy hyperaktivity a nápadné nestálosti přetrvávají v batolecím a předškolním věku, dokonce v té míře že způsobují vážnější problémy v kolektivu,

stává se diagnóza ADHD pravděpodobnou. Ve školce na sebe upozorní děti s výrazným neklidem, zbrklostí a z toho vyplývajícími konflikty s vrstevníky. Objevují se stížnosti ze strany rodičů ostatních dětí. Poruchy pozornosti mohou vyniknout při předškolní přípravě. Dítě by pak mělo být psychiatricky vyšetřeno a dále sledováno (Lahey *et al.* 2005). Rodiče by také měli být edukováni o specifikách výchovy a rozvoje těchto dětí. K medikaci předškolních dětí přistupujeme výjimečně, tolerance léčby je horší než v pozdějších letech (Greenhill *et al.* 2006). Nicméně pokud jsou klinické projevy tak závažné, že dítě je například ohroženo úrazy, vyloučením z kolektivního zařízení a míra rodinného stresu přesahuje mez tolerance, je farmakologická léčba indikována (Molina *et al.* 2009).

Se zahájením školní docházky se zvýrazňují poruchy pozornosti a bývá patrná menší schopnost sebeřízení, resp. samostatnosti, než by odpovídalo věku dítěte. Některé děti však mohou uniknout záchyту. Jedná se zejména o děti bez symptomů hyperaktivity a impulzivity, trpící „pouze“ nepozorností a děti nadané, jež dokáží i v krátkých úsecích koncentrace vstřebat větší množství informací a bystře reagovat. Také děti úzkostné, zejména dívky, mohou kompenzovat handicap extrémním úsilím, ovšem za cenu přetížení. Do péče se dostávají obvykle pozdě, kdy jsou neurotizovány a mají snížené sebehodnocení (Carlson & Mann 2000).

S postupem k druhému stupni základní školy ustupuje hyperaktivita, u neléčeného dítěte s ADHD to ale obvykle neznamená zlepšení fungování (Larsson *et al.* 2011a). Nikoliv hyperaktivita, ale především poruchy pozornosti jsou totiž hlavními původci horšího uplatnění v životě. Rozsáhlá švédská epidemiologická studie ukázala, že u těch jedinců, kteří měli vysoké skóre nepozornosti v dětství, se budou tyto symptomy směrem k dospělosti ještě zhoršovat (Larsson *et al.* 2011b).

S postupujícím věkem se přidružují důsledky interakce nepodchycených symptomů ADHD s prostředím, v němž ocenění spočívá na pravém opaku ADHD, tedy růstu samostatnosti, spolehlivosti a stabilního výkonu. Děti s ADHD mohou být v té době na pokraji kolektivu, žít s nálepkami „třídního blázna“, „šaška“, „věčného smolaře“ apod., mohou být obětí šikany, ale také jejími původci (Hoza 2007). Behaviorální intervence, které by nebylo obtížné aplikovat před několika lety, narážejí u prepubertálního teenagera na odpor.

Do adolescence přetrvává ADHD u 80 % jedinců, u kterých se vyskytovalo v dětství (Stein *et al.* 2011). Často bývají základní symptomy ADHD maskovány přidruženými psychiatrickými poruchami jako je deprese, úzkostnost, poruchy chování, abusus návykových látek. Adolescent také již bývá znechucen a demotivován opakovaným selháváním, i přestože se kdysi opravdu poctivě snažil. Rezignaci, odpor k intelektuální činnosti vyžadující soustředění a projevy snížené sebedůvěry si okolí může mylně vysvětlit jako lenost a pravá podstata, tedy vrozená ADHD, může zůstat nerozpoznána. U dívek mohou být sociální dopady ADHD závažnější než u chlapců (Elkins *et al.* 2011). Medikace je v tomto období zásadní cestou k pozitivní změně, protože poměrně rychle ukáže, že lepší fungování je možné. To může velmi pozitivně u dospívajícího ovlivnit vůli ke spolupráci. Léčba v adolescenci však někdy musí začít od komorbidních poruch (například deprese) a teprve poté se přistupuje k terapii symptomů poruchy pozornosti (Bukstein 2010).

V dospělém věku je u jedince s ADHD stále více patrné selhávání v oblastech, kde je nutné dlouhodobé úsilí, důslednost a efektivní využívání času. To se projeví nejen v zaměstnání, ale také v péči o rodinu a při výchově dětí (Johnston *et al.* 2012).

Tyto činnosti vyžadují začít aktivitu v okamžiku, kdy je to potřeba (nikoliv až se objeví spontánní chtění), dále časté přepínání pozornosti mezi aktivitami, aniž by se ze zřetele ztratilo celkové schéma činnosti, a udržení kontinuálního nasazení, i když aktivita momentálně nepřináší odměnu.

1.7 Proměny symptomů v čase

Porucha pozornosti

Porucha pozornosti je z vnějšího pohledu nejméně nápadným, ale velmi perzistentním okruhem obtíží. Jedinci, u nichž převažuje, často unikají záchyty až do dospělosti. K psychiatrovi pak přicházejí spíše pro depresivní či úzkostnou poruchu, která je důsledkem dlouhodobého selhávání či přetížení. Pacienti mají problémy se zaměřením a udržením pozornosti zejména u aktivit, které nenabízejí okamžité uspokojení. Ve školním období přináší selhávání ve výuce, jenž bývá v rozporu s intelektovou výbavou zjištěnou v testech. Děti s touto poruchou, nemají obtíže s chováním, působí spíše zakřiknutě a učitelé je popisují jako pomalé, zapomnětlivé, zasněné. Stěžují si, že dítě zaostává za výkladem, má obtíže dokončit zadanou úlohu. Dítě tak neustále potřebuje, aby na něj někdo dohlížel, připomínal mu úkoly, aby se vytvářely krátkodobé motivační podněty s cílem obnovovat soustředění apod. V kontrastu k tomu bývá schopnost dětí dlouhodobě se soustředit např. při počítačové hře, kterou si sami vyberou a která je pestrá a proměnlivá. S dospělostí a rostoucími nároky na adaptaci porucha pozornosti nabývá na významu a stále více se projevují obtíže s plánováním a realizací plánovaných aktivit.

Hyperaktivita

U dětí se hyperaktivita projevuje nápadným pobíháním, častou změnou poloh na židli, neschopností vydržet v lavici během vyučování, poskakováním, když ostatní vydrží v klidu stát, neustálým pohráváním si rukama s věcmi apod. Pro ostatní děti bývá takové chování spolužáka nepříjemné a nepochopitelné, ruší je. U dospělých již takto typicky vyjádřená hyperaktivita není častá. Jejím ekvivalenty v dospělém věku je workoholismus, obtíže vydržet na různých pracovních schůzkách, dokázat ukázněně stát ve frontě nebo například dodržovat omezenou rychlost při řízení automobilu. Subjektivně si pacienti stěžují na jakýsi vnitřní nepokoj, který je nutí ke změně situace.

Impulzivita

Impulzivita je definována jako neschopnost zdržet se (reakce/činu), i přestože jsou anticipovány negativní důsledky takového chování. Obtíže s kontrolou impulzů je třeba hodnotit ve srovnání s populací stejného věku a pohlaví. Projevy impulzivity jsou různé podle vývojového stadia. V předškolním věku například dítě bez zábran bere ostatním dětem hračky z rukou, vběhne do silnice, než ho matka stačí chytit za ruku apod. Celkově je patrná menší schopnost poučit se z předchozího jednání a to, i když byl jeho důsledkem bolestivý úraz. Ve škole dítě vykřikuje během vyučování, odpovídá dříve, než bylo tázáno, skáče do řeči. V úkolech se pouští do řešení ještě předtím, než si přečte zadání, škrta výsledek, aniž by skutečně zhodnotilo jeho chybnost apod. V adolescenci je impulzivita spojena s častějším experimentováním s drogami a alkoholem a sexuální

promiskuitou, která může vést k nákaze pohlavními chorobami nebo nechtěnému těhotenství. V dospělém věku pak hraje svoji roli například při riskantním řízení automobilu, neuvážených změnách zaměstnání nebo rozvodech.

Tabulka 1

ADHD ve školním věku (7-12 let)
Snadná vyrušitelnost Domácí úkoly jsou nedbale provedené, obsahují chyby z nepozornost, nejsou dokončeny Vykřikuje, odpovídá dříve než je tázáno (často vyrušuje ve třídě) Často ruší a obtěžuje ostatní, chová se agresivně (má vztahové obtíže s vrstevníky) Při hře má obtíže vydržet až se na něj dostane řada Nevydrží v klidu sedět Nedokáže nebo nechce udržovat pořádek <i>Podle Wilense a Dodsona, 2004</i>

Tabulka 2

ADHD v adolescenci (13-18 let)
Pocit vnitřní rozechvělosti, neklidu, spíše než hyperaktivita Práce ve škole je nesystematická a nesoustavná; selhává pokud má pracovat samostatně Podniká riskantní aktivity s negativními důsledky (dopravní nehody) Snížené sebehodnocení Nekvalitní vztahy s vrstevníky Obtíže s přijetím autority <i>Podle Wilense a Dodsona, 2004</i>

Tabulka 3

ADHD v dospělosti
<p>Nepozornost/nesoustředěnost</p> <p>Chaotičnost, obtíže s tvorbou plánů do budoucna</p> <p>Zapomnětlivost, ztrácení věcí</p> <p>Obtíže se započatím a dokončením vlastního projektu, nebo úkolu</p> <p>Ukvapené změny aktivit</p> <p>Mrhání časem</p> <p>Impulzivní rozhodnutí v peněžních záležitostech, cestování, společenských aktivitách</p> <p>Časté změny zaměstnání a obtíže v manželství</p>
<i>Podle Wilense a Dodsona, 2004</i>

1.8 Komorbidity ADHD

Porucha pozornosti s hyperaktivitou, resp. ADHD, a o to více evropské v klasifikaci MKN-10 obsažená závažnější forma – hyperkinetická porucha, zvyšují riziko pro další psychická onemocnění (Rommelse *et al.* 2009). To je jeden z důvodů, proč je časná diagnostika a léčba okruhu poruch pozornosti s hyperaktivitou jednou z priorit moderní dětské psychiatrie a koncepce duševního zdraví. Komorbidita je u ADHD spíše pravidlem a dle studie MTA, se vyskytuje až 60 – 70% dětí s ADHD (Molina *et al.* 2009).

Od raného dětství můžeme společně s ADHD zaregistrovat ty poruchy, které s ADHD sdílí společné etiologické faktory, jako je opožděné dozrávání mozkových struktur, diskonektivita nebo přímé postižení specifických subkortikálních struktur vnějšími inzulty v prenatálním období. Patří sem tikové poruchy

(Simpson *et al.* 2011), dyslexie, dysortografie, dyskalkulie (Semrud-Clikeman & Bledsoe 2011), porucha opozičního vzdoru (Hazell 2010), poruchy chování (Frick & Nigg 2012), specifická vývojová porucha motorické funkce („syndrom neobratného dítěte“) (Rasmussen & Gillberg 2000), noční pomočování (Shreeram *et al.* 2009) a poruchy spánku (Konofal *et al.* 2010). Později se přidružují onemocnění, která se odvíjí od interakce ADHD s okolím jako jsou úzkostné poruchy (Ollendick *et al.* 2008), deprese (Daviss 2008) a zneužívání návykových látek (Lee *et al.* 2011).

1.9 Diagnostika

Porucha pozornosti s hyperaktivitou se diagnostikuje na základě klinického psychiatrického vyšetření, které zahrnuje anamnézu s rodičem a pohovor s dítětem (Biederman & Faraone 2005). Při vyšetření je nezbytná přítomnost osoby, která je s dítětem v častém kontaktu, je velmi dobře obeznámena s vývojem dítěte a dokáže tak dodat kvalitní anamnestické údaje a popsat jeho chování. Kontaktujeme i školu, abychom mohli porovnat projevy dítěte v různých prostředích. Učitelé navíc mají velmi dobrý cit pro vrstevnickou normu (Mattison *et al.* 1987). Dalším krokem je pak pečlivé klinické vyšetření dítěte formou semistrukturovaného pohovoru. Chybou je zaměřovat se jen na oblast vzdělávání a opomíjet kvalitu trávení volného času. Děti s ADHD, které jsou ambiciózní nebo přizpůsobivé k důsledné rodičovské péči, mohou mít slušné školní výsledky, ale za cenu nepřiměřeného úsilí a obětování volného času. Rozhovor s rodičem a

vyšetření dítěte vedeme s každým samostatně. Není vhodné, aby dítě vyslechlo koncentrované stesky rodičů.

Příznaky ADHD jsou poměrně specifické. Pátrá se po poruše pozornosti definované diagnostickými kritérii a po projevech hyperaktivity a impulzivity. Pomoci mohou klinické škály, které se vyskytují ve verzi pro rodiče a učitele. (např. Child symptom inventory-4 (CSI-4) (Gadow & Sprafkin 2002), nebo Connersovy škály (Conners 1985) Diferenciálně diagnostické a komplexní vyšetření pomáhá odlišit ADHD od jiných psychiatrických poruch a porozumět podílu této poruchy na maladaptaci v běžném životě. Je třeba myslet na to, že komorbidita je u ADHD spíše pravidlem, a po dalších onemocněních aktivně pátrat.

Při podezření, že by příznaky mohly být způsobeny tělesným onemocněním, doplňujeme pediatrické vyšetření. U dětí se známkami biologické vulnerability CNS, jako je předčasný porod a nízká porodní hmotnost, mentální retardace a febrilní křeče v anamnéze, je nutné vyšetření neurologem, včetně EEG a eventuální magnetické rezonance mozku. ADHD má vysokou komorbiditu s vrozenou epilepsií, se kterou sdílí řadu společných etiologických faktorů ovlivňujících zejména vývoj kůry (Toro *et al.* 2008; Visser *et al.* 2010; Gonzalez-Heydrich *et al.* 2012).

Diagnostika ADHD by měla být provedena lékařem psychiatrem se specializací na dětskou a dorostovou psychiatrii.

Ke komplexní diagnostice patří psychologické vyšetření. Kromě stanovení výše intelektu poskytne přehled dalších kognitivních a non-kognitivních charakteristik dítěte. Je též základním východiskem pro tvorbu individuálního vzdělávacího plánu. Pokud je psychologické vyšetření realizováno v pedagogicko-psychologické

poradně zahrnuje i diagnostiku specifických poruch učení, které ADHD velmi často doprovází.

1.10 Z á k l a d n í k o n c e p c e l é č b y

Péče o děti s ADHD je založena na interdisciplinární spolupráci mnoha odborníků (psychologa, speciálního pedagoga, neurologa a dále např. pediatra či logopeda) a je tak excelentním příkladem komplexní práce pedopsychiatra. Terapeutický čas dělíme mezi pacienta, jeho rodinu a spolupracujeme se školou a všemi dalšími, kdo se o dítě stará. Komplexní bio-psycho-sociální přístup nachází u ADHD oporu nejen z pohledu zdravého rozumu, ale jako optimální je ověřen i v klinických studiích, a je proto doporučen i v terapeutických postupech. Americká pediatriká akademie každoročně publikuje přehled na důkazech založených intervencí pro děti a adolescenty. Přehled je rozdělen do 5 stupňů (1 největší podpora – 5 žádná podpora). V případě ADHD byla shledána největší podpora pro kombinaci behaviorální terapie a medikace.

Současná farmakologická léčba u ADHD patří k nejúčinnějším farmakologickým přístupům v psychiatrii vůbec. (Weiss *et al.* 2006). Správně vybraná medikace může znamenat výraznou pomoc nejen pro dítě samotné, ale též pro jeho rodiče a širší sociální prostředí, samozřejmě včetně školy. Představuje však symptomatickou léčbu (tedy jen zmírňuje projevy poruchy), kauzální léčba zatím k dispozici není. Významným poznatkem je, že léky používané u ADHD velmi pravděpodobně ovlivňují v pozitivním smyslu dlouhodobý vývoj mozku (Shaw *et al.* 2012). Farmaka, která mají nejvíce důkazů o účinnosti a jsou zároveň všude doporučena jako léky první volby, jsou stimulancia (amfetaminové preparáty,

methylnfenidát) a nestimulující látka atomoxetin (Banaschewski *et al.* 2004; Molina *et al.* 2009).

1.10.1 Stimulancia

Stimulancia jsou nejdéle používanými léky v dětské psychiatrii. V placebem kontrolovaných dvojité slepých studiích u dětí, adolescentů a dospělých s ADHD nalézáme 65-75% respondérů, oproti 4-30% ve skupinách s placebem (Greenhill, *et al.* 2002). Při hodnocení účinku pomocí škál vychází velikost efektu průměrně okolo 1,0 což stimulancia řadí mezi nejúčinnější psychofarmaka vůbec. Účinek stimulancií je patrný již v prvním týdnu léčby.

V České republice máme v současné době k dispozici jediného zástupce této skupiny, methylnfenidát. Krátkodobě působící forma, Ritalin® (Immediate Release Methylphenidate, IR MPH) má vylučovací poločas 2,5 hodiny, klinický účinek vydrží 2,5 - 4 hodiny, což pro maximální kontrolu symptomů vyžaduje podávání 3x denně. Zejména dávka podávaná během dopoledního vyučování je problematická. Proto bylo věnováno velké úsilí vývoji forem s prodlouženým účinkem (až 12 hodin). Dlouhodobé formy prokazatelně zlepšují spolupráci a usnadňují dětem i rodičům situaci zejména v českých podmínkách, kdy nemáme školní sestry. Dvojité slepé studie prokázaly stejnou účinnost v léčbě ADHD, jakou mají krátkodobě působící stimulancia.

Jediným zástupcem methylnfenidátu s dlouhodobým účinkem je na českém trhu preparát Concerta® · Funguje na principu pomalého osmotického uvolňování účinné látky ze speciální kapsle (systém OROS), kterou pacient užívá jednou denně ráno. Účinek nastupuje podobně jako u Ritalinu do jedné hodiny od požití a při

mírném kolísání hladin, přetrvá nezávisle na jídle 10-12 hodin. Krátkodobé formě metylfenidátu dáváme přednost tam, kde ADHD narušuje významně školní vyučování, ale mimo něj rodiče léčbu nepožadují.

Léčba methylfenidátem je zahajována krátkodobě působící formou a to v dávce 5 mg/den podané ráno. Po týdnu, při dobré toleranci lze dávku zvýšit na 10 mg/den. Další dávky léku rozdělujeme do zbytku dne, tak aby pokryly alespoň nejkritičtější úseky (dopolední a odpolední vyučování, domácí příprava, kroužky). U stimulancií v léčbě platí lineární závislost účinku na dávce, neexistuje žádné oficiálně stanovené terapeutické okno, a proto pro každého pacienta hledáme optimální schéma titrací se zvyšováním dávky jednou týdně a pečlivým vyhodnocováním efektu léčby doma a ve škole. Zhruba jedna třetina školních dětí bude mít iniciální odpověď na nízké dávce (≤ 15 mg methylfenidátu/den), střední odpověď při dávce 16-34 mg/den a vysokou na ≥ 34 mg/den (Vitiello et al. 2001). Připomeňme, že ve farmakoterapeutické skupině ve studii MTA byla u nejvíce se zlepšující skupiny vstupní dávka methylfenidátu 30,5 mg/den. V případě potvrzeného efektu a dobré snášenlivosti krátkodobé formy methylfenidátu můžeme přejít na formu s prodlouženým účinkem podávaným jednou denně.

Preskripce methylfenidátu v jakékoliv formě podléhá opatřením pro skupinu omamných a psychotropních látek skupiny II.

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou snížená chuť k jídlu, bolesti břicha, nausea, bolesti hlavy, nervozita, nespavost. Některé z těchto symptomů mohou časem vymizet, jiným jako např. nespavosti lze čelit úpravou dávkovacího schématu. Léčba stimulancii může zpomalit růst a váhový přírůstek dítěte, a proto tyto parametry během léčby monitorujeme (Faraone 2008). Methylfenidát není

vhodný podávat při tikové poruše (i v anamnéze). Zvýšená opatrnost je nutná u pacientů s epilepsií (Goetz *et al.* 2012a), výraznou depresí a úzkostí (Abikoff *et al.* 2005).

Dospělí a děti se někdy liší v údajích, v jaké části dne jim porucha působí největší obtíže. Je jasné, že zejména děti s hyperaktivitou trpí doma i ve škole, ale na rozdíl od dospělých z nich příchod domů ze školy mnohé nároky na výkon sejme a cítí se díky tomu lépe. Naproti tomu z role dospělého vyplývá celá řada povinností, zejména pokud je i rodičem, které musí po návratu ze zaměstnání plnit. To do určité míry komplikuje léčbu dospělých. Nejvíce osvědčené léky, tedy stimulancia jsou obvykle s ohledem na potřebu výkonu v pracovní době a riziko časně insomnie předepisovány pro první část dne, dospělí však často postrádají léčbu večer, když se mají postarat o chod rodiny (Weiss & Weiss 2004). Účinností stimulancií u dospělých se zabývali Wilens *et al.* (2011). Z 15 studií se stimulancií, které analyzovali, bylo 7 provedeno s methylefindátem. Dávkování se pohybovalo v rozmezí 0,4–1,0 mg/kg/den a odpověď na léčbu byla mezi 25 – 78 %. V novější placebem kontrolované studii byla při průměrném dávkování 1,1 mg/kg/den methylfenidátu zjištěna 76% odpověď na léčbu účinnou látkou oproti 19% u placebo (Spencer *et al.* 2005)).

Srovnáním studií se ukazuje, že vyšší odpověď je spojena s vyšším dávkováním (Biederman Spencer, Psychopharmacotherapy of Adults with ADHD. Primary psychiatry, 2004). Stimulancia i v dospělosti patří mezi velmi dobře snášené léky. Nejčastějšími nežádoucími účinky stimulancií u dospělých jsou nespavost, podrážděnost, snížení chuti k jídlu, pokles hmotnosti, mrzutost a bolesti hlavy. Zatím nebyl pozorován žádný případ psychotické poruchy indukované stimulancií

v terapeutických dávkách (Willens *et al.*, 2002). Potenciálně závažnými, ale vzácnými nežádoucími účinky je hypertenze a srdeční arytmie. Stimulancia jsou kontraindikovaná u pacientů s anamnézou psychotického onemocnění, thyreotoxikózou, tachyarytmií, závažnou hypertenzí nebo anginou pectoris. U všech dospělých nad 40 let léčených stimulancii se doporučuje provádět kontroly hodnot krevního tlaku. Snížení chuti k jídlu, nežádoucí účinek mnohými dospělými vítaný, postupně během léčby odeznívá (Spencer *et al.* 2004)

Předškoláci a stimulancia

Stimulancia jsou předepisována i dětem v předškolním věku a to zejména tam, kde je hyperaktivita tak výrazná, že ohrožuje dítě na zdraví. V této věkové skupině bylo pochopitelně provedeno mnohem méně klinických studií než u dětí starších. Connor (2002) shrnul devět malých studií s methylfenidátem u dětí mladších 6 let, většinou s dvojité slepým designem, nebo alespoň srovnávacím souborem. Celkově zahrnují 206 dětí a dávky methylfenidátu se pohybovaly v rozmezí 2,5 – 30 mg/den nebo 0,15 – 1,0 mg/kg/den. Osm z těchto studií potvrzovalo účinnost methylfenidátu při dávkování 1 mg/kg/den a dávky tak byly srovnatelné se školními dětmi. U dětí s významným vývojovým opožděním byl pozorován vyšší výskyt nežádoucích účinků jako podrážděnost, sociální izolace a plačtivost (Handen *et al.* 1997; Handen *et al.* 2000). Proto je doporučována velmi opatrná titrace dávky methylfenidátu. Ve studii PATS (Preschool ADHD treatment study) řízené NIMH bylo 183 dětí ve věku mezi 3 – 5 let bylo léčeno methylfenidátem v otevřeném designu a pak 165 těchto dětí vstoupilo do dvojité slepé placebem kontrolované fáze trvající 6 týdnů. V této studii se jako optimální ukázalo

dávkování metylfenidátu v rozmezí 0,7 mg/kg/den. Pro nežádoucí účinky farmakologickou léčbu předčasně ukončilo 18 % dětí (Wigal *et al.* 2006). Effect size léčby byl v PATS 0,4 – 0,8, což je méně ve srovnání školními dětmi, kde je 0,5 – 1,3. Ve srovnání se studií MTA (školní děti) byl ve studii PATS zjištěn vyšší výskyt emočních nežádoucích účinků jako podrážděnost a plačtivost (Wigal *et al.*, 2006). Farmakogenetická studie provedená jako součást PATS studie ukázala, že předškolní děti metabolizují methylfenidát v průměru pomaleji než děti školního věku. (McGough *et al.* 2006). Závěrečné doporučení pro léčbu takto malých dětí tedy je: titrovat dávku velmi opatrně, protože i nižší dávky mohou přinést klinický efekt a cíleně sledovat dynamiku emočních symptomů, které by mohly být nežádoucími účinky léčby. Pokud je methylfenidát účinný, pak algoritmy doporučují přerušit léčbu po 6 měsících a znovu zhodnotit klinický stav. Ačkoliv má ADHD tendenci k perzistenci, je řada předškolních dětí, u kterých mohou příznaky odeznít (Lahey *et al.* 2004). Dále je doporučováno, aby přístupem první volby u předškolních dětí s podezřením na ADHD bylo terapeutické a tréninkové zaměření na rodiče (Kollins *et al.* 2006; Kratochvil *et al.* 2004).

1.10.2 Nestimulační léky

U dětí i v dospělé populaci s ADHD byla již zkoušena řada preparátů nepatřících mezi stimulantia. Jedním z hlavních důvodů byla obava z návykovosti a riziko zneužívání stimulantů.

Sledována byla hlavně antidepressiva s významným účinkem na noradrenergní (desipramin, nortriptylin, venlafaxin) nebo dopaminergní (bupropion) systémy.

Jednalo se o studie s malým počtem pacientů, unicentrické a jejich výsledky svědčí o menší účinnosti ve srovnání se stimulancii

1.1.1.1. Atomoxetin

Atomoxetin (Strattera®) je vysoce selektivní inhibitor presynaptického noradrenergního transportéru. Jeho působení je tedy v souladu s katecholaminergní hypotézou ADHD. Zvyšuje koncentraci noradrenalinu a nepřímým efektem i dopaminu v prefrontálním kortexu, dále noradrenalinu, ale nikoliv dopaminu ve striatu a nucleus accumbens. Díky tomu terapie atomoxetinem nepůsobí psychostimulačně, nepodporuje vznik syndromu závislosti ani tiků. Hlavními přednostmi je dlouhotrvající účinek, absence preskripčních omezení a snášenlivost srovnatelná se stimulancii.

Atomoxetin je u většiny pacientů podáván ráno. Michelson et al. 2002 zjistili, že atomoxetin je účinnější než placebo od prvního týdne léčby, ale největší efekt je pozorován od 6 týdne léčby. S atomoxetinem, přes relativně krátkou dobu na trhu, jsou dnes již obrovské klinické zkušenosti a jeho účinek byl testován v řadě klinických studií. Effect size (ES) je u atomoxetinu vypočítáván na 0,7 a NNT (number needed to treat) je 4,2. To je srovnatelné s methylfenidátem, kde je NNT 4,8. Pro ilustraci uveďme, že ES u antidepresiv je 0,5 a NNT 9 (Banaschewski et al. 2006).

Atomoxetin se osvědčil u komplikovaného ADHD. Jednou z nejčastějších komorbidit ADHD jsou úzkostné poruchy, nalézáme je až u 35 % dětí. Geller et al. ve dvojité slepé studii u 12letých pacientů s ADHD a komorbidní úzkostnou

poruchou zjistili, že po 12 týdnech léčby atomoxetinem došlo k signifikantnímu zlepšení symptomů ADHD (ES=1,0) ale zmírnily se i symptomy úzkostné poruchy (ES=0,5). Obdobně úzkostným poruchám se u jedné třetiny dětí s ADHD setkáváme s tiky. Allen et al. se zabývali účinkem a snášenlivostí atomoxetinu u 7–17 letých pacientů s ADHD a tikovou poruchou. Byla prokázána účinnost atomoxetinu na příznaky ADHD, nedošlo ke zhoršení tiků a v některých subškálách pro hodnocení tiků bylo zjištěno signifikantní zlepšení (Spencer *et al.* 2008 . V dlouhodobé (3 roky trvající) otevřené studii u souboru 384 pacientů starších 18 let byly nejčastějšími nežádoucími účinky (>10 % pacientů) sucho v ústech, bolest hlavy, insomnie, nausea, snížení chuti k jídlu a obstipace. U některých pacientů byly zaregistrovány obtíže s erekcí a snížené libido. (Adler *et al.* 2005) Léčbu atomoxetinem zahajujeme dávkou 0,5 mg/kg/den a po 7 dnech se zvyšuje na doporučené cílové dávkování 1,2 mg/kg/den (Michelson *et al.* 2002). Nejčastějšími nežádoucími účinky, které mohou v průběhu prvních dní léčby vymizet, jsou nechutenství, bolest hlavy, bolest břicha, zvracení. Většina pacientů užívá atomoxetin ráno, v případě že se vyskytne sedace po ranní dávce, lze přesunout užití léku na večer. Podání s jídlem snižuje pravděpodobnost gastrointestinálních nežádoucích účinků. (Kohn *et al.* 2012).

1.10.3 Farmakologická léčba ADHD a kardiovaskulární rizika

V březnu 2006 americká Pediatric Advisory Committee vydala varování před rizikem náhlých úmrtí při léčbě farmaky doporučenými u ADHD. FDA shrnula 20 dostupných případů úmrtí při léčbě amfetaminem a dextroamfetaminem (14 dětí a

6 dospělých) a 14 případů úmrtí u dětí a 4 dospělých při léčbě methylfenidátem. Frekvence náhlých úmrtí v dětské populaci je celkově odhadována na 1,3 – 8,5/100 000 pacientů za rok (Liberthson 1996). Frekvence náhlých úmrtí u pacientů s ADHD byla ve sledovaném období od ledna 1996 do prosince 2004 0,2/100 000/rok při léčbě methylfenidátem, 0,3/100 000/rok u amfetaminu a 0,5/100 000/rok u atomoxetinu. Frekvence náhlých úmrtí u dětí léčených pro ADHD tedy nepřekračuje celkovou frekvenci v populaci. Původně uvažované „black box“ varování tedy nakonec nebylo doporučeno. V současné době tedy není považováno za nezbytné provádět rutinní kardiologické vyšetření před zahájením léčby ADHD u jinak zdravých dětí (Biederman at al. 2006). Platí ovšem doporučení spíše nenasazovat stimulancia u pacientů s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo příznaky na takovéto onemocnění poukazujícími, stejně jako u jedince, který má náhlá úmrtí v rodinné anamnéze. Pokud by přeci jen byla farmakologická léčba ADHD i v takovémto případě nezastupitelná, je nezbytné vyšetření u kardiologa a jeho souhlas se zahájením léčby a následné sledování v kardiologické ambulanci v průběhu léčby.

1.10.4 Dlouhodobá farmakologická léčba ADHD

ADHD bylo dlouho považováno za onemocnění spíše dětské populace, které z větší části spontánně remituje během adolescence. Tento názor do značné míry souvisel s důrazem na hyperaktivitu jako hlavní skupinu symptomů ADHD, která se skutečně s věkem zmírňuje. Rostoucí zájem o poruchy pozornosti a další kognitivní deficity ukázal, že jde o symptomy s tendencí k perzistenci do dospělého věku a

z hlediska funkčnosti závažnější, než je hyperaktivita. Poruchy pracovní paměti a z toho vyplývající obtíže s plánováním a organizací aktivit, zhoršená schopnost odložit odměnu – to vše jsou charakteristiky, které jsou protikladné k vlastnostem nezbytným k stabilnímu a úspěšnému životu.

S posunem v konceptu ADHD směrem k poruchám pozornosti a organizace aktivit přichází zájem o dlouhodobou léčbu dětí, adolescentů a dospělých.

Proběhla řada studií sledujících efektivitu dlouhodobé farmakologické léčby ADHD. Abikoff et al. u 103 dětí ve věku 7–9 let neprokázali během dvouletého sledování pokles efektu léčby methylfenidátem (Abikoff et al. 2004). Charach et al. (2004) 5 let sledovali 79 z 91 účastníků předcházející klinické studie s methylfenidátem. Z nich 69 setrvalo v léčbě po dobu 5 let. Kritériem pro adherenci bylo užívání methylfenidátu alespoň 5 dní v týdnu a nepřítomnost delších lékových prázdnin než 14 dní. Ukázalo se, že pacienti splňující kritéria pro adherenci vykazovali v průběhu studie lepší hodnocení ze strany učitelů než pacienti neadherentní.

Willens et al. (2006) ve studii u 407 dětí s ADHD ve věku 6–13 let léčených methylfenidátem s prodlouženým účinkem (Concerta®) zjistil, že po dobu dvou let sledování setrvalo ve farmakologické léčbě 229 dětí a 85 % rodičů těchto dětí hodnotilo efekt léčby jako dobrý nebo vynikající. Průměrná dávka methylfenidátu stoupla během dvou let o jednu pětinu.

Dlouhodobý účinek atomoxetinu byl sledován u 416 dětí ve věku 6 – 15 let (Michelson *et al.* 2004). Oproti placebo byl atomoxetin po 9 měsících léčby signifikantně úspěšnější v prevenci relapsu příznaků (návrat k závažnosti na začátku). Willens (2005) dlouhodobě sledoval 601 adolescentů s ADHD léčených

atomoxetinem, z nichž 219 dokončilo dvouletou léčbu. Průměrná dávka atomoxetinu byla 1,4 mg/kg/den. Pro nedostatek účinku odstoupilo ze studie 16,5 % adolescentů. U respondérů došlo dle hodnocení rodičů škálou ADHD RS-IV k úpravě stavu k normě od třetího měsíce léčby a tento efekt vydržel do konce dvouletého sledování (Willens *et al.* 2005).

Podnětné poznatky o dynamice efektu medikace při dlouhodobé léčbě vzešly i následného, dnes již devítiletého, sledování pacientů z MTA studie (Swanson *et al.* 2005) Od 22. měsíce přestávaly být signifikantní rozdíly ve výsledcích léčby mezi skupinami (medikovaní vs. nemedikovaní; kombinovaná léčba vs. samotná medikace). Největší zlepšení bylo pozorováno v průběhu prvních 14 měsíců léčby a pak již bylo pozvolnější. Přetrvávající postižení bylo spojeno s přítomností komorbidní poruchy opozičního vzdoru a poruch chování vyskytujících se již při vstupu do studie. Dle dlouhodobého vývoje bylo možné pacienty rozdělit do tří skupin: 1) děti s úvodním malým zlepšením a následným postupným zlepšováním 2) děti s úvodním výrazným zlepšením, které vydrželo i po 36 měsících 3) děti které se zlepšily na začátku, ale pak se zhoršily. Posledně jmenovaná skupina pacientů měla celkově vyšší skóre agresivity a průměrně nižší IQ než předchozí dvě skupiny. Zajímavé je, že dynamika zlepšení ne u všech pacientů úplně souvisela s aktuální medikací. Zlepšení v první skupině bylo na aktuální medikaci vázáno, ale v druhé skupině už najdeme pacienty, kteří během prvních 14 měsíců studie sice byli intenzivně farmakologicky léčeni, ale zlepšení během pokračujícího 2letého sledování pokračovalo i bez farmakologické léčby (Swanson *et al.* 2005).

Pro klinickou praxi z toho vyplývá, že musíme být připraveni na to, že přes několikaměsíční dobrý efekt léčby se pacient může i při dobré compliance

postupně zhoršit (zejména při přítomnosti komorbidních poruch), ale také počítat s možností pokračující remise již bez nutnosti medikace. Zhoršení symptomů při vysazení či pokles efektu stimulancií při dlouhodobé léčbě může souviset s upregulací dopaminového transportéru (Wang *et al.* 2013).

Jestliže je tedy pacient léčený pro ADHD alespoň jeden rok kompenzován a příznaky ADHD se nevyskytují, je namístě se zamyslet nad pokračováním medikace. Známkami, že ADHD se dostává do remise jsou, když přes růst a váhový přírůstek dítěte není třeba úměrně zvyšovat dávku léku, dále že se pacient nezhorší, pokud opomene užít dávku stimulantia, chování i koncentrace jsou na dobré úrovni i během delších lékových prázdnin. Období, kdy je menší zátěž a rodiče mohou chování dítěte celodenně hodnotit, jsou ideální pro zkusmé vysazení farmakologické léčby. K přesnějšímu zhodnocení schopnosti koncentrace a výdrže u náročnějších činností mohou rodiče během prázdnin vyzkoušet občasnou domácí výuku.

1.10.5 Vztah farmakologické léčby a psychoterapie

Základní poznatky o vztahu terapeutických přístupů přinesla studie MTA (Multimodal Treatment Study of Children with ADHD, MTA) (MTA Cooperative group, 2004)

Studie se zúčastnilo 579 dětí žáků 1-4 třídy (7 – 9,9 let) s diagnózou ADHD kombinovaného subtypu, stanovenou na základě klinického vyšetření a škál pro rodiče a učitele. Kromě ADHD 40 % dětí trpělo zároveň poruchou opozičního vzoru, 14 % poruchami chování, 38 % úzkostnými poruchami a 14 % tiky.

Pacienti byli náhodně rozděleni do čtyř skupin podle terapeutického přístupu: medikace, behaviorální léčba, kombinovaná léčba a komunitní léčba. Studie trvala 14 měsíců.

Behaviorální léčba (Beh) sestávala z tréninku rodičů (skupinová a individuální sezení) a práce s dětmi (intenzivní letní výcvikový program v rozsahu 8 týdnů a školní konzultace).

Farmakoterapie (Med) probíhala za daleko většího dohledu než je obvyklé v běžné klinické praxi. Pacienti byli léčeni methylfenidátem podávaným třikrát denně, vstupní dávka do studie byla stanovena až po 28denní titraci a zhodnocení grafických záznamů efektivity několika zkušenými kliniky ve spolupráci s rodiči. U 68 % pacientů byla úvodní vstupní dávka dosažená touto metodou 30,5 mg methylfenidátu/den.

I pacienti v komunitní léčbě (Com) ve dvou třetinách dostávali farmakoterapii (stimulancia), ale k jejímu řízení nebyl vytvořen tak pečlivý aparát jako ve skupině Med.

Čtvrtým léčebným přístupem byla kombinovaná léčba (Comb) zahrnující behaviorální přístup a intenzivní farmakoterapii, stejně pečlivě vedenou jako u skupiny léčené pouze touto metodou (Med).

Ve všech skupinách došlo v průběhu studie k redukci symptomů ADHD. Skupiny léčené intenzivní medikací (Med a Comb) dosáhly největší redukce symptomatiky a statisticky signifikantně se tento efekt lišil od skupin pouze behaviorálně nebo komunitně léčených.

V následném 24měsíčním sledování se ukázalo, že od 14. měsíce léčby bylo ve skupině s kombinovanou léčbou třeba nižších dávek stimulancií než u skupiny pouze s medikací.

To je velmi významné zjištění, protože řada nežádoucích účinků stimulancií (např. zpomalení růstu) je závislých na dávce.

Při posuzování efektivity terapeutických přístupů je třeba se zajímat i o účinek na symptomy přidružených psychiatrických poruch. V MTA se ukázalo, že z 19 hodnocených domén (jako jsou např. opoziční/agresivní příznaky, úzkostné příznaky sociální dovednosti, vztah dítě – rodič a úspěch ve škole) byla kombinovaná léčba nejúspěšnější ve 12 případech, samotná farmakoterapie ve 4, behaviorální léčba ve 2 a komunitní léčba v 1. Tyto další domény mají zásadní vliv na kvalitu života dětí s ADHD a jejich blízkých, kteří se podílejí na výchově a vzdělávání.

Dalším významným údajem, který vyplynul až z následného 14měsíčního sledování po ukončení studie, byla spokojenost rodičů s léčbou. Ukázalo se, že kombinovaná léčba byla signifikantně více pozitivně hodnocena než pouze farmakologický přístup (Multimodal Treatment Study of Children with ADHD, MTA) (MTA Cooperative group, 2004)

1.10.6 Psychosociální léčba

Z hlediska dlouhodobé perspektivy léčby nabývají na významu psychosociální intervence. Behaviorálně orientovaná psychosociální léčba je spolu s farmakoterapií základním evidence based přístupem k ADHD. Americká

pediatrická akademie uvádí behaviorální postupy na druhém místě - tedy s uvedením „dobrá“ podpora. Jedná se především o metody nácviku sociálních dovedností, rozvoje pracovní paměti, ale též podpory a tréninku učitelů a rodičů. Jistá účinnost se prokázala rovněž u nácviku kognitivních funkcí, rodinné terapie, rodičovského tréninku a komplexních psychoterapeutických programů, které zapojují jedince s ADHD, jeho rodinu a učitele.

Děti s ADHD čelí v každodenním životě řadě problémů, které překračují rámec jádrových symptomů. Mívají problémy ve vztazích s vrstevníky, s dodržením nároků, které na ně kladou dospělí, mají horší vztahy s rodiči. Kontrola jádrových příznaků farmakologickou léčbou tedy neznamená, že dítě s ADHD je zcela v pořádku. Například to, že dítě, které je díky farmakologické léčbě méně hyperaktivní a impulzivní a není proto kvůli tomu odmítáno kamarády ještě neznamená, že se umí mezi děti šikovně začlenit apod. Vyřešení těchto problematických oblastí je nicméně důležité pro dlouhodobý vývoj.

Jak bude dítě s ADHD úspěšné v dospělém věku záleží nejvíce na třech oblastech: 1) zda jeho rodiče zvládnou efektivní výchovné postupy 2) jak dítě vyjde se svými vrstevníky 3) jak je úspěšné ve škole. Psychosociální léčba se má zaměřit právě na tyto oblasti.

Behaviorální léčba učí děti, rodiče a učitele konkrétní techniky jak ovlivnit chování. Chování chápe jako kaskádu relativně ohraničitelných aktivit, které jsou určitým podnětem spouštěny a vedou k zákonitým důsledkům. Na základě analýzy chování v tomto smyslu resp. systému ABC [Antecedens (to co předchází určitému chování, čili spouštěč), Behavior (chování které rodiče a učitelé chtějí změnit), Consequence (co následuje po určitém chování)], lze postupně fixovat aktivity

žádoucí a eliminovat aktivity škodlivé. Právě zde se ukazuje, že léčba ADHD nemůže být zaměřena jen na dítě. K úspěchu je nutné, aby na svém chování byli ochotni pracovat nejen děti, ale i rodiče.

1.1.1.2. Psychoterapie a sebeřídicí dovednosti u dospělých

Dospělí pacienti s ADHD lépe spolupracují při psychoterapii, která je aktivní a pragmatická. Vyhledávají spíše postupy, které přinesou rychle patrné výsledky, než dlouhodobé terapie s důrazem na introspektivní zkoumání. Jinými slovy, raději budou pracovat na sestavení jednoduchého plánu jak denně neztrácet desítky minut ustavičným hledáním klíčů od auta než se pokoušet interpretovat hlubší význam této události (Weis & Weiss 2004). Těmto požadavkům nejlépe odpovídá kognitivně behaviorální terapie (KBT). Kromě postupů KBT může pacient pracovat na rozvíjení dovedností, kterými si může usnadnit zvládání běžných denních aktivit, jako je organizace pracovních aktivit, dodržování termínů schůzek, plnění povinností v rodině. Patří sem systém vizualizace úkolů v kalendářích, používání elektronických diářů a smartphonů, které mají zvukovou signalizaci nadcházejícího úkolu apod. K částečné kompenzaci nesoustavnosti při promýšlení různých problémů mají mít pacienti vždy po ruce poznámkový blok, kam si zaznamenávají různé podněty a nápady, které je napadnou i při zcela nesouvisející situaci apod

Přes enormní počet studií a použitých metod není patofyziologie ADHD doposud zcela známa. Bylo formulováno několik přijatelných hypotéz, z nichž dominantní postavení zaujímá inhibiční teorie ADHD (Barkley 1997; Nigg 2001). V klasických inhibičních testech však pouze 51 % dětí s ADHD vykazuje natolik významné deficity v inhibičních testech, aby mohly být podkladem klinických projevů poruchy (Nigg *et al.* 2005). Objevily se tedy hypotézy o poruchách jiných kognitivních-neuronatomických systémů zahrnující vigilanci (Sergeant 2000), schopnost odložit odměnu (Sonuga-Barke *et al.* 2003), poruchy podmiňování (Sagvolden *et al.* 2005) a nově se objevují poznatky o vztahu ADHD a deficitech timingu (Rubia *et al.* 2009).

Díky neurovizuálním metodám byl zaznamenán významný pokrok při testování těchto hypotéz. Zpočátku se studie soustředily na prefronto-striální okruhy, protože deficit exekutivních funkcí a problémy s odložením odměny, které jsou považovány za typické projevy dysfunkce tohoto okruhu a vidíme je u pacientů s lézí zapojených struktur, evidentně korespondovaly s projevy ADHD (Barkley 1997). Stále více studií však nacházelo strukturální a funkční poruchu v jiných oblastech mozku než v prefrontálním kortexu a bazálních gangliích a to v parietálních a okcipitálních korových oblastech a v mozečku (Castellanos *et al.* 2002). Zejména úvahy o roli mozečku otevřely nové pohledy na funkci mozku u ADHD (Ghajar & Ivry 2009) Vnímání úlohy neurálních substrátů u ADHD se tak posunulo z koncepce strukturální poruchy směrem ke koncepci kortiko-

subkortikálních okruhů a nedávno až k mozkovým sítím ve velkém měřítku (Castellanos & Proal 2012).

1.11.1 Genetika

Již několik desetiletí probíhající genetické studie potvrzují, že ADHD je přenášeno v rodinách (Biederman 2012). Informace o vysoké heritabilitě ADHD byly získány z rodinných, dvojčecích, adopčních a molekulárně genetických studií. Heritabilita ADHD se v různých studiích pohybuje kolem 75 % a toto číslo je více méně ustáleno již několik desítek let s určitými oscilacemi danými posunem v chápání konceptu a modifikací diagnostických kritérií (Biederman & Faraone 2005). Molekulárně genetické studie odkrývají složitost genetického přenosu ADHD. Shrnutí dosud proběhlých vazbových studií ukazuje, že kromě chromosomu 17p11 se výsledné nálezy nepřekrývají. To naznačuje, že u ADHD se pravděpodobně neuplatňují geny s velkým efektem (Smith *et al.* 2009). Aktuální analýza proběhlých studií kandidátních genů ukazuje, že nejvíce jsou replikovány nálezy v genu pro dopaminové receptory 4 (DRD4) (30 studií) a 5 (DRD5 14 studií) a genu dopaminového transportéru SLC6A3 (14 studií). Několik studií potvrzuje nálezy v oblasti genu pro dopamin betahydroxylázu (DBH 3 studie), pro synaptosomal associated protein SNAP25 (5 studií) (Faraone *et al.* 2005). Naopak, nejsou potvrzovány nálezy v oblasti genů pro Catechol-O-methyl-transferázu (COMT), monoaminoxidasu (MAO), noradrenergní transportér SLC6A2 a 2A,2C a 1C noradrenergní receptory (Faraone & Mick 2010). Některé molekulárně genetické nálezy se podařilo dát do souvislosti s vývojovými odchylkami CNS.

Polymorfismy dopaminového transportéru (DAT 1), který se exprimuje především v bazálních gangliích, ovlivňuje velikost kaudata (Durston *et al.* 2005). Objem šedé hmoty prefrontálního kortexu je patrně ve vztahu k variantám DRD 4 receptoru (Durston *et al.* 2005). Podobně v další studii, tenčí orbitofrontální, spodní prefrontální a posteriorní parietální kortex u dětí s ADHD souvisel s genetickou variabilitou DRD4 (Shaw *et al.* 2007). Polymorfismus v lokusu SLC6A3, variable number of tandem repeats (VNTR) může ovlivňovat odpověď na methylfenidát (Roman *et al.* 2003).

1.11.2 Biologické faktory prostředí

Komplikace během těhotenství a porodu zvyšují riziko pro ADHD. Patří sem inzulty jako je toxémie, eklampsie, špatný zdravotní stav matky, vyšší věk matky, přenášení plodu, dlouhý porod a předporodní krvácení. Vztah k ADHD mají spíše komplikace které vedou k hypoxii a dlouhodobému působení na plod (jako toxémie) než akutní traumatické události (jako porodní komplikace). Bazální ganglia, která jsou pro dominantní postavením v dopaminergních okruzích jednou z nejvíce zkoumaných struktur u ADHD, patří mezi metabolicky nejaktivnější oblasti mozku a jsou tak citlivá na hypoxické inzulty. Na zvířecích modelech bylo potvrzeno, že hypoxie vede k významným změnám ve funkci dopaminergního systému.

Nezralost charakterizovaná nízkou porodní váhou je rizikovým faktorem pro ADHD. Tento údaj však nelze oddělit od potenciálně souvisejících jevů jako je fetální expozice alkoholismu matky, kouření cigaret, ADHD u rodičů, nízká

socioekonomická úroveň rodičů a psychiatrické onemocnění rodičů a příbuzných (poruchy chování). Prospektivní studie dětí ukazují, že fetální expozice alkoholismu matky vede k behaviorálním a kognitivním obtížím a dále k poruchám učení, které se mohou vyskytnout pod obrazem ADHD. A naopak studie dětí s ADHD ukazují vyšší výskyt konzumace alkoholu u matky během gravidity.

Další z chronických vlivů, který byl opakovaně sledován, je kouření cigaret u matky během těhotenství. Expozice nikotinu může u plodu vést k narušení mozku v kritických periodách vývoje. U animálních modelů byla zjištěna hyperaktivita potomků myši a potkanů, kterým byl během gravidity podáván nikotin. Souvislost lze hledat patrně v tom, že nikotinové receptory se podílejí na regulaci dopaminergního systému, jehož narušení patrně vede k projevům ADHD (Banerjee *et al.* 2007).

1.11.3 Psychosociální faktory

S výskytem duševní poruchy u dítěte významně pozitivně koreluje podle Ruttera 6 faktorů: výrazný rodičovský nesoulad, nízký sociální status, vyšší počet rodinných příslušníků, rodičovská kriminalita, duševní porucha u matky a pěstounská výchova. Pro ovlivnění duševního vývoje dítěte je rozhodující kumulace těchto faktorů. Biederman *et al.* zjistili pozitivní asociaci mezi Rutterovým indexem nepříznivého prostředí a ADHD. Dále ukázali, že dlouhodobě konfliktní prostředí, menší sounáležitost rodiny a psychopatologie u rodiče (zejména u matky) byly více časté v rodinách dětí s ADHD ve srovnání s kontrolními rodinami (Biederman 2005.).

1.12 Neurozobrazovací koreláty ADHD

Pokrok v zobrazovacích metodách přinesl výrazný posun v konceptualizaci neurologického substrátu ADHD. Terapeutické účinky stimulancií navedly první výzkum na struktury s významným podílem monoaminergní neurotransmise (Biederman 2005). Ovlivnění aktivity dopaminergního a noradrenergního systému je stále *conditio sine qua non* terapie ADHD (Zametkin & Rapoport 1987). Soubor kandidátních struktur se postupně rozšiřoval na širší arey kortexu a dříve opomíjené subkortikální struktury (Valera *et al.* 2007). S příchodem funkční magnetické rezonance byla provedena řada studií s různými kognitivními paradigmaty (Bush *et al.* 2005; Dickstein *et al.* 2006) a v resting-state (Milham *et al.* 2013), které u ADHD odhalily poruchy strukturální a funkční konektivity mezi distálními oblastmi CNS.

1.12.1 Strukturální studie

Prvními zkoumanými strukturami byly zejména prefrontální kortex a striatum. Fronto-subkortikální okruhy jsou totiž bohaté na katecholaminergní (dopaminergní a noradrenergní) synapse. Stále více studií však nacházelo strukturální a funkční poruchu v jiných strukturách mozku než v prefrontálním kortexu a bazálních gangliích a to v parietálních a okcipitálních korových oblastech a v mozečku (Castellanos *et al.* 2002).

První rozsáhlejší meta-analýza strukturální zobrazovacích studií vyhodnotila jako nejvíce konzistentní nálezy odlišující skupiny s ADHD od typicky se vyvíjejích kontrol celkovou objemovou redukcí mozku, mozečku, kde byla největší lokální odchylka v oblasti vermis, a dále zmenšení nucleus caudatus vpravo (Valera *et al.* 2007). Další metaanalýzy však potvrdily jen redukcí pravostranného kaudata a putamen (Nakao *et al.* 2011) a redukcí šedé hmoty v putamen a globus pallidus (Frodl & Skokauskas 2011).

Vývojové strukturální zobrazovací studie a efekt medikace

Protože je ADHD chronická neurovývojová porucha, je logické předpokládat, že změny behaviorální projevu od dětství do dospělosti budou mít korelát ve vývojových trajektoriích CNS. Výsledky longitudinálních studií však mají význam nejen pro možnost přesnějšího pochopení vztahu struktury a funkce v CNS, ale také z klinických a etických důvodů. Děti s ADHD jsou medikovány již časně, přibývá léčených předškoláků, formy s prodlouženým uvolňováním prodlužují dobu, po kterou je mozek farmaku exponován, a oproti původním standardům se pokračuje s léčbou přes pubertální věk až do dospělosti.

Otázka vlivu medikace na vývoj mozku je tedy stále důležitější. K obavám vedlo zjištění, že podávání stimulancií je spojeno se zpomalením růstu o 1,3 cm/rok a váhového přírůstku 1,3 kg/rok (u předškoláků) a 2,5 kg/rok (u školních dětí) (Swanson *et al.* 2007). Methylfenidát také vedl k poklesu účinku terapie růstovým hormonem (Renes *et al.* 2012). Logicky z toho vyplývá otázka, zda nemůže mít léčba podobně negativní efekt i na růst mozku. Zatím však máme údaje naopak uklidňující.

Přelomovou longitudinální studii provedli Castellanos et al., kteří sledovali změny celkového objemu mozku, mozečku, změny objemu šedé a bílé hmoty čtyř hlavních mozkových laloků a nucleus caudatus u pacientů s ADHD v průběhu dospívání a léčby (Castellanos *et al.* 2002). Zjistili, že pacienti s ADHD měli oproti kontrolní skupině menší objem všech sledovaných struktur v průběhu hodnocení od dětského do adolescentního věku, ovšem u těch dětí s ADHD, které byly před vstupem do studie léčeny stimulancií byly rozdíly oproti kontrolám nesignifikantní, na rozdíl od 46 dětí s ADHD bez historie farmakologické léčby se signifikantními volumetrickými odchylkami (Castellanos *et al.* 2002). Tyto rozdíly však neplatily pro šedou hmotu mozečku; jak děti léčené tak neléčené měly shodně signifikantně menší objem cerebella ve srovnání s kontrolami (Castellanos *et al.* 2002).

Další studie se zaměřila na fronto-striatální okruhy, především na přední cingulum a caudatum (Pliszka *et al.* 2006). U 16 dětí s anamnézou dlouhodobé léčby stimulancií zjistili, že velikost pravého předního cingula a kaudata bilaterálně byla blízká kontrolní skupině, narozdíl od souboru 14 dětí s ADHD dosud medikaci neexponovaných. Jejich objemy zmíněných struktur byly signifikantně odlišné od kontrol (Pliszka *et al.* 2006).

Konečně, v další práci analyzovali u stejných souborů poměry cerebelární vermis (Bledsoe *et al.* 2009) Zjistili, že objem vermis léčených dětí a kontrol byl srovnatelný, zatímco u neléčených byl signifikantně menší než u kontrol (Bledsoe *et al.* 2009).

To, co pozorují rodiče u svých dětí s ADHD, totiž že je jejich samostanost posunuta o několik let zpět, má svou paralelu v opožděném dozrávání kůry (Shaw *et al.*

2012). V porovnání s kontrolami bylo dosažení maxima rozsahu plochy kůry u jedinců s ADHD opožděno o několik let bilaterálně prefrontálně s pravostranou převahou, dále bilaterálně v mediálním temporálním gyru, v gyrus postcentralis vpravo, středním temporálním gyru. Kortex byl ztenčen oblasti mediální (vč. předního cingula), superiorní prefrontální a pre-centrální, snížena byla i gyrifikace (Shaw *et al.* 2012). Redukce tloušťky mediálního prefrontálního kortexu byla navíc spojená s horším průběhem ADHD (Shaw *et al.* 2006). Pacienti bez anamnézy léčby stimulancii měli tenčí dorzolaterální a ventrolaterální prefrontální kůru vlevo, jak ve srovnání s kontrolami tak i se skupinou léčených (Shaw *et al.* 2013).

1.12.2 Funkční zobrazení a základní charakteristika sítí CNS

Nejvíce potvrzenými nálezy jsou deficity v neuronální aktivitě ve fronto-striatálních a fronto-parietálních okruzích (Bush *et al.* 2005; Dickstein *et al.* 2006). Hypoaktivace je zjišťována v předním cingulu, dorzo-laterálním prefrontálním, spodním prefrontálním a orbitofrontálním kortexu, horních parietálních oblastech, kaudátu, ale také v thalamu. Těžiště nálezů má vztah k paradigmatu studie (Dickstein *et al.* 2006). Ulpívání na inhibiční teorii může zpomalit rozpoznání úplného neurologického substrátu ADHD. V nedávné metaanalýze byly zjištěny konzistentní hypoaktivace v oblastech významných pro timing, jako je levý spodní prefrontální kortex/insula, mozeček a levý spodní parietální lalok (Hart *et al.* 2012). Levostranný deficit fronto-parieto-cerebelárního okruhu kontrastuje s opakovaně popisovaným pravostranným deficitem, který je spojován s inhibicí a zahrnuje fronto-striatální okruh (Hart *et al.* 2012)

Značný pokrok byl učiněn díky dříve přehlíženému faktu, že sítě, které byly zkoumány při zatížení testem, se aktivují i spontánně při neřízené mentální aktivitě. Tuto jejich aktivitu můžeme sledovat při funkční magnetické rezonanci v tzv. resting state paradigmatu, tedy při skenování spontánní mozkové aktivity, kdy pak hodnotíme funkční konektivitu jednotlivých oblastí mozku, jež je nezbytná pro kvalitní zpracování informací (Biswal 2012). Vnitřní konektivita je definována středním až vysokým stupněm korelace spontánní fluktuace aktivity různých blízkých či vzdálených oblastí mozku (Rosazza & Minati 2011). Porucha pozornosti s hyperaktivitou by mohla mít podklad v aberantní nebo dysregulované interakci v rámci a mezi sítěmi velkého rozsahu (Castellanos & Proal 2012). Dosud bylo v rámci kortexu identifikováno sedm velkých sítí: sensorimotorická, vizuální, limbická, dorsální pozornostní, ventrální pozornostní, frontoparietální kontrolní a defaultní (Yeo *et al.* 2011).

1.1.1.3. Fronto-parietální kontrolní síť

Je považována za intermediární systém mezi dvěma velkými sítěmi, defaultní a dorzální pozornostní sítí. Zahrnuje dorzolaterální prefrontální kortex a intraparietální sulcus, ale také laterální cerebellum, přední insulu, kaudatum a spodní parietální lalok. Podporuje adaptivní jednání ve smyslu rychlých aktualizací (trial to trial), čímž zajišťuje flexibilitu zpracování informací v reakci na změnu podmínek (Dosenbach *et al.* 2008). Řada studií u ADHD prokázala abnormality klíčových komponent fronto-parietální sítě (Valera *et al.* 2007; Nakao *et al.* 2011) stejně jako jejich hypoaktivaci při inhibičních úlohách (Dickstein *et al.* 2006).

Narušená aktivita fronto-parietální sítě, byla dána do souvislosti se situačně neadekvátním jednáním resp. impulzivitou a menší schopností upravit chování pomocí zpětné vazby, jež patří k častým výchovným problémům dětí s ADHD (Bush 2011).

1.1.1.4. Cingulo-operkulární síť

Cingulo-operkulární síť, která zahrnuje dorsální přední cingulum/mediální horní frontální kortex, horní insulu/operculum a přední prefrontální kortex, vykazuje stabilní aktivitu napříč momentálními epochami úlohy, a tedy pravděpodobně řídí cílově zaměřené jednání v dlouhodobějším (strategickém) smyslu (Dosenbach *et al.* 2007). Monitoruje behaviorálně relevantní podněty, přerušuje jednání, pokud je situačně neadekvátní (Dosenbach *et al.* 2008). Význam cingulo-operkulární sítě v etiologii ADHD by mohl spočívat v nedostatečné reprezentaci cíle, což se projeví malou stabilitou výkonu, tedy typickou charakteristikou ADHD (Kofler *et al.* 2013).

1.1.1.5. Dorzální a ventrální pozornostní síť

Pozornost není unitární funkcí, skládá se z několika procesů zprostředkovaných v mozku různými sítěmi (Corbetta & Shulman 2002). Pomocí resting state MRI byly rozlišeny dvě základní sítě, ventrální a dorzální (Fox *et al.* 2006). Dorzální systém je bilaterální a zahrnuje intraparietální sulcus, junkci precentrálního a horního frontálního sulcu (frontální zrakové pole) v obou hemisférách. Je zapojena do voluntárního (top-down) zaměření pozornosti, její aktivita roste při prezentaci podnětu ukazující kde, kdy a k čemu má subjekt zaměřit pozornost (Corbetta &

Shulman 2002). Ventrální systém je lateralizován pravostranně a zahrnuje temporo-parietální junkci, supramarginální gyrus, frontální operculum a přední inzulu (Corbetta *et al.* 2008). Tento systém vykazuje vzestup aktivity při reorientaci pozornosti k podnětům v neočekávané lokalizaci (Corbetta *et al.* 2008). Dosavadní nálezy nespovídají pro význam ventrální pozornostní sítě u ADHD narozdíl od sítě dorzální (Castellanos & Proal 2012). U ADHD byly popsány abnormality struktur zapojených do dorzální pozornostní sítě, konkrétně precentrálních a parietálních oblastí (Valera *et al.* 2007).

1.1.1.6. Senzorimotorická síť

Senzorimotorická síť byla první sítí identifikovanou pomocí analýzy spontánní funkční konektivity (Fox & Raichle 2007). Zahrnuje primární motorický kortex, primární senzorický kortex, sekundární senzorický kortex, suplementární motorickou areu (SMA), ventrální premotorický kortex, putamen, thalamus a mozeček (Deco & Corbetta 2011). U dětí s ADHD byla opakovaně zjištěna hypoaktivace primární motorické kůry při jednoduchém testu klepání (Mostofsky *et al.* 2005). Vyšší aktivita pre-SMA byla ve vztahu ke zvýšené variabilitě reakčního času u dětí s ADHD, zatímco u zdravých byl vztah inverzní, konzistentní výkon koreloval s menší aktivitou pre-SMA (Suskauer *et al.* 2008).

1.1.1.7. Defaultní síť

Defaultní síť (Default mode network, DMN) je síť zvyšující svou aktivitu v klidovém stavu a snižuje aktivitu při zaměření na určitou činnost, považujeme ji za základní stav mozku (Castellanos *et al.* 2009). Defaultní síť obsahuje dva uzly (přední mediální prefrontální kortex a zadní cingulární kortex) a dva subkomponentní systémy, dorzomediální prefrontální kortex a mediální temporální lalok (Andrews-Hanna *et al.* 2010). Schopnost v žádoucím okamžiku a na potřebnou dobu utlumit aktivitu "klidové" sítě (Default mode network) je rozhodující pro kvalitu výkonu při cílově zaměřené činnosti (Rypma *et al.* 2006).

Poklesy pozornosti u ADHD jsou pravděpodobně podloženy nedostatečnou schopností utlumit DMN (Weissman *et al.* 2006; Fassbender *et al.* 2008). Výskyt chyb v Go/No-Go testech byl spojen s aktivitou DMN (Eichele *et al.* 2010). U dětí s ADHD pravděpodobně dochází k periodickým aktivacím DMN, která se tak propaguje do právě probíhající cílově zaměřené činnosti zprostředkované ostatními sítěmi (Sonuga-Barke & Castellanos 2007).

Ukazuje se, že schopnost deaktivovat DMN není u ADHD absolutně snižená, je však posunutý motivační práh, jenž musí podněty překonat, aby došlo k deaktivaci DMN (Liddle *et al.* 2011). Současné teorie naznačují, že default mode network je zapojená jak do procesu uchování informací z minulosti, tak i plánování budoucích akcí a anticipaci možných událostí (Buckner and Carroll, 2007; Buckner *et al.*, 2008). Defaultní síť může podporovat soubor informačních procesů, kterými mozek adaptivně vytváří mentální simulace situací, které mohou následovat po situacích aktuálně vnímaných. (Buckner and Carroll, 2007; Buckner *et al.*, 2008). Motivační teorie ADHD říká, že charakterickým rysem jedinců s touto poruchou je

správně rozpoznat, predikovat a ohodnotit dopady svého aktuálního chování na zisky v budoucnu. To vede k impulzivní jednání a takto se chovající děti jsou někdy označovány jako nepoučitelné. Poruchy funkce defaultní sítě u ADHD by mohly vysvětlit právě tyto obtíže dětí s ADHD (Milham 2013). Několik oblastí CNS detekovaných při resting state fMRI jako součást defaultní sítě byly ve strukturálních studiích popsány jako vývojově opožděné (Shaw *et al.* 2012; Mackie *et al.* 2007) a poruchy konektivity těchto oblastí korespondovaly s impulzivitou (Shannon *et al.* 2011).

1.12.3 Vliv medikace na aktivitu funkčních sítí u ADHD

Nejvíce byl studován vliv stimulancií, která prokázala schopnost upravit aktivitu jak v určitých oblastech, tak i v měřítku sítí velkých rozměrů. Methylfenidát zvyšoval aktivitu předního cingula, dorzo-laterálního prefrontálního a parietálního kortexu (Bush *et al.* 2008). Stejně tak vedla léčba methylfenidátem k lepší schopnosti utlumit aktivitu DMN při řešení Stroopova testu (Peterson *et al.* 2009). Ukazuje se zajímavá interakce mezi použitou léčbou, motivací a výkonem v testech. Methylfenidát normalizoval deaktivaci DMN bez ohledu na motivační sílu Go/No-Go testu, pokud však byly děti s ADHD skenovány bez podané medikace, deaktivovaly DMN pouze, pokud byla použita silně motivační forma testu. Naopak typicky se vyvíjející se děti dokázaly deaktivovat DMN při motivační ale i nemotivační formě Go/No-Go (Liddle *et al.* 2011). To by mohlo znamenat, že podkladem ADHD je porucha interakce defaultních kognitivních a limbických sítí (Castellanos & Proal 2012).

1.13 Neuropsychologické teorie ADHD a jejich neurologický substrát

1.13.1 Inhibiční teorie ADHD

Teorie ADHD jako selhávání inhibiční schopnosti byla první komplexní neuropsychologickou teorií (Barkley 1997), která je dosud velmi nosná a její hypotézy jsou experimentálně testovány (Nigg 2000). Budeme jí proto věnovat větší prostor.

Racionální chování v neustále se měnícím prostředí vyžaduje kontinuální monitoring a aktualizaci mentálních programů. Nezbytnou funkcí pro úspěšnou kognitivní a motorickou kontrolu chování je inhibice reakce: schopnost potlačit chování, které je nevhodné, nebezpečné nebo již dále nežádoucí (Chambers *et al.* 2009). Inhibiční kontrola má několik evolučních úrovní. Nejjednodušším mechanismem je neselektivní reaktivní inhibice. Typickými paradigmaty jejího vyšetření jsou ta, kdy má pokusná osoba zastavit pohybovou reakci na daný signál, nebo nereagovat pokud se po sérii adekvátních signálů objeví signál neadekvátní.

V každodenních situacích se globální reaktivní inhibice sama o sobě uplatňuje málo. Současný výzkum inhibice se proto snaží zachytit mechanismy jakými mozek provádí cílenou inhibici (selektivní reaktivní inhibice) připravuje se na ni (proaktivní inhibice) a připravuje se na určitý konkrétní inhibiční akt (selektivní proaktivní inhibice) (Boulinguez 2012).

Kromě ADHD byly poruchy inhibiční funkce byly popsány u řady psychických onemocnění, jako jsou závislosti (Iacono *et al.* 2008), poruchy chování (Young *et al.*

2009) ale také u úzkostných poruch (Snyder *et al.* 2010) a samozřejmě u pacientů s traumatickým poraněním mozku (Rochat *et al.* 2013), Parkinsonovy choroby a Huntingtonovy choroby (Gauggel *et al.* 2004).

Inhibiční testy

Existuje mnoho experimentálních paradigmat jak studovat inhibiční mechanismy. Základními testy jsou Go/No-Go, stop signal, Eriksenova šipka, Stroopův test, Wisconsinský karetní test, a mnoho dalších (Aron 2011). Všechny vyžadují kontrolu nad předpřipravenou reakcí, tedy inhibici, ale jak se ukazuje, jejich výsledky nejsou zcela zaměnitelné, protože zatěžují rozdílné sítě v CNS (Swick *et al.* 2011). Zde okomentujeme dva hlavní zástupce: Go/No-Go a Stop-signal, které jsou nejčastěji používány u ADHD (Huang-Pollock *et al.* 2012). V novějším pohledu Go/No-Go představuje test „přibrždění akce“ Stop-signal je testem „zastavení akce“ (Eagle *et al.* 2008).

Stop-signal

Stop-signal test vyžaduje, aby subjekt zastavil již probíhající reakci na prezentovaný stimulus (Logan *et al.* 1984). Pokusná osoba je exponována řadě stimulů, na které má reagovat (Go) například v podobě “ stiskněte levou klávesu pokud bude šipka na obrazovce ukazovat doleva a pravou klávesu v případě šipky ukazující doprava”. V malém počtu případů zazní po expozici “Go” stimulu signál, který subjektu oznamuje, že tentokrát reagovat nemá. Pokusná osoba dostane instrukci, aby na Go stimuly reagovala tak rychle jak jen je to možné, a maximálně se snažila zastavit reakci, pokud se objeví Stop signál. Pokud je interval mezi Go

stimulem a Stop signálem krátký, subjekt většinou stihne reakci zastavit, zatímco pokud je prodleva delší reakci spíše nezastaví. Pomocí informace o úspěšných zastaveních reakce při různých intervalech mezi stimulem a signálem, lze kalkulovat individuální reakční dobu zastavení akce (stop signal reaction time (SSRT) (Verbruggen & Logan 2009a).

Go/No-Go

V typickém Go/No-Go testu je testovaná osoba exponována sérií stimulů v podobě písmen a požaduje se, aby rychle reagovala stiskem klávesy na každé písmeno s výjimkou písmene X. Podstatou testu je nabuzení výkonných oblastí CNS, tak že reakce je předpřipravená a její spuštění může nastat zcela bezprostředně. Jednotlivé verze go/no-go se liší v poměru go stimulů vůči no-go a délce intervalu mezi stimuly.

U testů s krátkými intervaly mezi stimuly respektive s jejich rychlým sledem a méně častými no-go stimuly, je Go proces preaktivován prakticky po celou dobu testu a její inhibice je pak samozřejmě obtížnější.

U verzí Go/No-Go testů s delšími intervaly a častějšími no-go stimuly má testovaná osoba jednak více času na zastavení a zastavení reakce, dále je program „zadržet reakci“ více preaktivován a tím pádem tato verze testu neměří tolik inhibici již rozběhnuté reakce (Huang-Pollock *et al.* 2012). Tím se také liší od paradigmatu Stop-signál, kde je v momentě když se objeví signál „stop“ reakce již vždy rozběhnutá. Kontrola se proto v tomto případě nezaměřuje na potlačení prvotního

plánu pohybu, nebo tvorbu alternativního plánu (nereagovat) (Schachar *et al.* 2007), nýbrž se musí zaměřit na již aktivované části motorického systému (De Jong *et al.* 1990).

1.1.1.8. Neselektivní reaktivní inhibice

Neselektivní reaktivní inhibice vede k celkovému útlumu motorického systému a je zprostředkována sítí v pravé hemisféře rozepjatou mezi frontálním kortexem a bazálními ganglii. Tato síť zahrnuje pre-suplementární motorickou areu (pre-SMA), dolní frontální kortex, bazální ganglia a primární motorický kortex (M1). V dolním frontálním kortexu jsou důležité dvě oblasti a sice junkční oblast (IFJ) a posteriorní oblast (pIFG). V Go/No-Go testech se ukázalo, že junkční oblast dolního kortexu se aktivuje při no-go fázích. To naznačuje, že může být významná pro vyhodnocování behaviorální relevance stimulu a aktualizace pracovní paměti, když to úloha vyžaduje (Barber *et al.* 2013).

Pravý dolní frontální gyrus aktivuje inhibici přes vstupy do bazálních ganglií (Chikazoe *et al.* 2009). Úloha pre-SMA zatím není plně objasněna, ale některé studie naznačují, že se její aktivace přechází aktivaci pIFG a mohla by tedy zprostředkovávat přednastavení IFG.

Ve zjednodušené podobě můžeme popsat reaktivní inhibiční proces motorické odpovědi takto: senzorická informace o signálu stop je směřována do prefrontálního kortexu. Zde spolupracuje pravý dolní frontální kortex a dorsomediální frontální kortex (zvláště pre-suplementární motorická oblast (preSMA) a vyšlou příkaz "stop" do bazálních ganglií, kde dojde k utlumení

motorického výstupu s následným utlumením primárního motorického kortexu (M1) (Aron 2011). Tato relativně jednoduchá inhibiční síť v pravé hemisféře pravděpodobně vystačí pro řešení bazálních inhibičních paradigmat, jako jsou standardní Stop signal a Go/No-Go testy. Pokud je však testové paradigma zkomplikováno o další pravidla ("zastav, pokud se stane toto, ale ne pokud nastane toto"), nebo nutnost být na inhibici trvaleji připraven, případně reagovat více selektivně, pak tato jednoduchá síť nestačí, je nutná podpora dalších struktur a jejich funkčních systémů. Zapojují se některé oblasti prefrontálního kortexu jako orbitofrontální a dorsolaterální v pravé i levé hemisféře. Zde se patrně více uplatňuje striatum, které nastavuje inhibiční systém. V základních testových úlohách je však pravděpodobně možné studovat inhibiční síť bez zapojení těchto dalších oblastí.

Význam neselektivní inhibice pro psychiatrii

Současné poznatky o neselektivní reaktivní inhibici byly získány v úzce vymezených laboratorních testech vzdálených běžnému dennímu fungování. Mají tedy význam pro psychiatrii větší než jen neurovědný význam? Zcela určitě ano a to z několika důvodů. Zaprvé, společnou dimenzí řady psychiatrických onemocnění je impulzivita která má významnou motorickou složku. Zadruhé, reaktivní inhibice v motorické oblasti pravděpodobně sdílí některé funkce s nemotorickými doménami, jako je kontrola emocí a motivace. (Munakata *et al.* 2011) Pokud vezmeme v úvahu, že emoční podnět spustí v těle kaskádu reakcí, z nichž některé mají motorickou složku (například změnu tělesné postury apod), pak pochopení mechanismu, který dokáže tyto děje zastavit a tím i zpětně ovlivnit emoční stav má

relativně velký význam (viz účinek Schultzova autogenního tréninku a Jacobsonovy progresivní relaxace u úzkostných poruchy). Při fMRI bylo zdravých dobrovolníků zachyceno, že motorická inhibice má zároveň tlumivý efekt na srdeční frekvenci (Jennings *et al.* 2009). Mimo to, bazální ganglia, jež jsou v inhibičních procesech klíčovým komplexem mají pro různé funkce různé okruhy, ale s podobnou strukturální organizací (Aron 2011). Striatum, nucleus subthalamicus i pallidum mají diferencované oblasti pro zpracování senzomotorických informací, kognitivní a limbické procesy (Temel *et al.* 2005). Podobně jako dokáže prefrontální vstup do bazálních ganglií rychle utlumit motorickou akci, tak stejně rychle může způsobit útlum limbického systému. Třetím důvodem proč mají poznatky o reaktivní motorické inhibici význam pro psychiatrii je, že o některých strukturách zapojených do této funkce (pravý dolní frontální kortex, pre-suplemenetární motorická oblast (preSMA)) víme, že mají obecnější funkci při rozhodování a racionálním chování vůbec (Duncan 2010). Nedovyvinutí či poškození těchto struktur tak může ovlivnit jak motorickou kontrolu, kterou dokážeme laboratorně měřit, tak se zároveň projevit symptomy psychiatrického onemocnění.

Proaktivní inhibice

Reaktivní inhibice vyžaduje kompletní potlačení započaté reakce. Naproti tomu pojem proaktivní inhibice odkazuje k mechanismu jenž zahrnuje přípravný krok (přednastavení), před započatou reakcí. (Aron 2011). Může se uplatnit jak mezi jednotlivými podněty v testu (Chikazoe *et al.* 2009) tak mezi bloky (Verbruggen &

Logan 2009b) např. v Connersově CPT-II ale i ve strategickém smyslu, když je třeba upřednostit přesnost před rychlostí (Bogacz *et al.* 2010).

Proaktivní inhibici můžeme studovat například v paradigmatu blokového Go/No-Go testu porovnáním výkonu v blocích obsahujících pouze Go podněty s bloky smíšenými. Projevem proaktivní inhibice zde je pomalejší reakční čas ve smíšených blocích (Forstmann *et al.* 2008; Boulinguez *et al.* 2009).

K zapojení proaktivní inhibice poukazují i výsledky studie, kde bylo sledováno jak se budou lišit reakční časy při paradigmatu podmíněného Stop-signálu (Jahfari *et al.* 2010). Účastníci studie měli na go podnět reagovat stisknutím pravé nebo levé klávesy. Zároveň dostali instrukci, že pokud zahájí tisknutí pravé klávesy a zazní stop signal mají reakci zastavit (kritická strana). Pokud ovšem zahájí tisknutí levé klávesy a zazní stop signal, mohou ho ignorovat (non-kritická strana). To umožňovalo, aby se při každém tisknutí klávesy v kritickém směru připravili na možnou nutnost inhibice, pokud by dostali signál "Stop", tedy použili proaktivní inhibici. Bylo zjištěno, že reakční čas byl delší při odpovědích na Go podnět v kritické vzdálenosti oproti nekritické a ti účastníci, kteří dokázali více zpomalit, byli schopni rychleji zastavit reakci. Na scanech z fMRI bylo patrné, že čím více byla aktivována reaktivní inhibiční síť (pravý dolní frontální kortex, preSMA a nucleus subthalamicus, NST) tím větší bylo zpomalení reakcí na Go podněty v kritickém směru.

Tyto výsledky naznačují, že reaktivní inhibiční síť v mozku může být dopředu připravena, tedy – jde o proaktivní kontrolu (Aron 2011). Podobné výsledky, tedy proaktivní aktivace inhibiční sítě zahrnující pravý dolní frontální kortex, preSMA a

NST byly zjištěny v různých dalších variantách Stop-signál testů (Vink *et al.* 2005; Chikazoe *et al.* 2009) stejně jako testů typu Go/No-Go (Hester *et al.* 2004). Co je však dále důležité, že v těchto studiích byly zjištěny i aktivace dorsolaterálního prefrontálního kortex (DLPFC) a striata (Hester *et al.* 2004). To pravděpodobně naznačuje vzestup nároků na pracovní paměť, pokud je nutná apriorní aktivace. Striatální aktivace může svědčit o využití nepřímé inhibiční cestě via fronto-bazální ganglia (Aron 2006).

Další údaje o systémech v CNS, které jsou základem proaktivní kontroly, máme ze studií, kde sledovali efekt stimulace NST (Ballanger *et al.* 2009). Při měření reakčních časů během smíšených bloků (go a no-go podnětů) a bloků obsahujících čistě go podněty bylo zjištěno, že stimulace NST vedla ke zmenšení rozdílů v reakčním čase mezi bloky a menší aktivaci pravého dolního frontálního kortexu v porovnání s měřením bez vlivu stimulace. Jinými slovy, hluboká mozková stimulace zaměřená na NST vedla k narušení inhibiční sítě resp. zapojení proaktivní inhibice (Voon *et al.* 2006).

Z uvedeného vyplývá, že struktury jako dolní frontální kortex, preSMA a NST tvořící reaktivní inhibiční síť se aktivizují i při pouhé anticipaci stop-signálu resp. no-go stimulu. Protože její aktivizace vede zároveň k celkovému prodloužení reakčních časů, existuje možnost, že tato síť kromě úplného zastavení pohybu působí zároveň jako brzda motorického systému.(Chikazoe *et al.* 2009; Jahfari *et al.* 2010; Vink *et al.* 2005; van Gaal *et al.* 2010). Dále, pokud je inhibiční síť preaktivovaná v anticipaci, pak zastavení reakce může být rychlejší (Jahfari *et al.* 2010; Chikazoe *et al.* 2009).

1.1.1.9. Selektivní inhibiční kontrola

Zatímco v neselektivní inhibici ať už reaktivní či proaktivní hraje klíčovou roli nucleus subthalamicus tím, že utlumí, nebo “přibrzdí” motorický výstup z bazálních ganglií, v selektivní inhibici se uplatňuje složitější mechanismus, který zahrnuje reprezentaci konkrétního cíle. Ve složitějším stop-signal paradigmatu se Aron et al. snažili zjistit, kdy pokusné osoby zapojují globální a kdy reaktivní inhibici (Aron & Verbruggen 2008). V každém cyklu testu reagovali účastníci studie na podnět (dva paralelní barevné kruhy na obrazovce) prsty obou rukou a když se objevil signál „stop“, měli zastavit reakci jednou rukou, zatímco druhou měli pokračovat. Tento design umožňuje měřit interferenční čas, který vzniká než je vyřešen konflikt mezi zastavením jedné ruky a pokračováním druhé (“stopping interference effect”). Autoři studie porovnávali stop-signal čas (SSRT) a interferenční čas ve dvou schématech testu. V jednom schématu dostaly pokusné osoby vždy před expozicí podnětů informaci kterou ruku budou možná mít v následující chvíli utlumit („možná stop pravou“ nebo „možná stop levou“). Ve druhém schématu se na mezi expozicemi podnětů objevilo jen „možná stop xxx“). Pokud se objevilo upozornění na možnou stranu inhibice, zkrátil se interferenční čas (nedošlo ke konfliktu, protože byl mozek připraven), ale prodloužil se inhibiční čas. Selektivní inhibice je tedy pomalejší, a to patrně proto, že je namísto přímé dráhy fronto-NST využívá dráhu nepřímou cestu přes bazální ganglia, která jde přes více synapsí (Aron 2011).

Selektivní proaktivní inhibice

V předchozí části jsme popsali experimenty, které zachycují rozdíl mezi globální a selektivní inhibicí a v nichž se ukázalo, že klíčovou iniciální fází této formy regulace odpovědi je reprezentace cíle v CNS. To předpokládá využití pracovní paměti. Význam DLPFK pro pracovní paměť byl opakovaně potvrzen (Bunge *et al.* 2001; Müller & Knight 2006). Dále, se složitostí inhibičních paradigmat (rostoucí nároky na pracovní paměť) je na fMRI zachycována rostoucí aktivace DLPFK (Jahfari *et al.* 2010; Chikazoe *et al.* 2009; Mostofsky *et al.* 2003). Na subhumánní úrovni bylo potvrzeno, že farmakologická manipulace s aktivitou DLPFK vede ke zhoršení výkonu v inhibičních testech (Ma *et al.* 2003) i v testech pracovní paměti (Li *et al.* 1999).

Model selektivní inhibice tedy předpokládá dráhu DLPFK-caudatum. Její proces lze popsat: cíl (co inhibovat) je na neurologické úrovni reprezentován v DLPFK, ten vysílá signál do striata, které utlumí GPe, to pak (opět přes striatum nebo přímo) desinhibuje GPi a nakonec cestou přes thalamus zvýší inhibici určitého motorického vzorce v kortexu (Aron 2011).

V situacích kdy se mozek připravuje na určitou inhibici v budoucnosti se může tento top-down mechanismus aktivizovat, aniž by ale zatím motorický kortex ovlivnil. Pak změna v okolí korespondující s instrukcí v pracovní paměti spustí inhibici, která byla takto předpřipravena. Tak může být provedena jak reaktivní selektivní inhibice, tak proaktivní inhibice, jenž však vede ke zpomalení reakce (Aron 2011). Navržený model mimo jiné vysvětluje proč pacienti s lézí DLPFK nevykazují deficit v základních inhibičních testech (vystačí s jednoduchou reaktivní inhibicí, která funkci DLPFK nevyžaduje (uplatňuje se dolní frontální

kortex a pre-SMA), zatímco ve složitějších paradigmatech testujících selektivní inhibici mají horší výkon, protože je narušena reprezentace cíle v DLPFK (Aron *et al.* 2004).

1.1.1.10. Inhibice motorické odpovědi u ADHD

Motorická inhibice je v případě ADHD jedním z nejčastěji studovaných typů inhibiční kontroly (Lijffijt *et al.* 2005). První velká metaanalýza ukázala, že effect size (ES) rozdílu mezi dětmi s ADHD a kontrolami byl pro prostou reakční dobu (mean reaction time, MRT) 0,49 a 0,64 pro inhibiční reakční čas (Stop signal reaction time, SSRT) (Oosterlann *et al.* 1998). Autoři tehdy uzavřeli, že výsledky potvrzují inhibiční teorii ADHD. Nicméně rozdíl mezi MRT a SSRT byl poměrně malý (32,9 ms) a proto není zcela jasné, zda v analyzovaných studiích byla skutečně porucha inhibice u ADHD potvrzena. Pro potvrzení inhibiční poruchy by měl být rozdíl mezi MRT a SSRT výrazně disproporční. V úvahu připadá řada faktorů, které mohou k tomuto rozdílu přispět, aniž by měly s inhibicí cokoliv společného, například nepozornost, porucha zpracování stop stimulu, nebo celková variabilita reakčního času (Castellanos & Tannock 2002). Recentní rozsáhlá metaanalýza zahrnující 29 studií s celkovým souborem 977 pacientů s ADHD (7 - 41letých) se zaměřila na studie, které uvedly data, která umožňují odlišit faktor nepozornosti a faktor inhibice. Nepozornost lze popsat pomocí celkově delších reakčních časů, větších směrodatných odchylek reakční doby svědčících o periodických poklesech pozornosti a delším SSRT. Naproti tomu pro inhibiční deficit svědčí disproporční prodloužení SSRT ve srovnání s průměrným reakčním časem. Výsledky metaanalýzy se lišily mezi dětmi a dospělými. U dětí

byla ES 0,52 pro MRT a 0,58 pro SSRT což je podobné závěrům z roku 1998 (Oosterlaan *et al.* 1998). Jenže porovnání obou velikostí efektů nepotvrdilo signifikantní rozdíl mezi nimi. Dále, největší rozdíl mezi skupinami byl ve velikosti směrodatné odchylky reakčního času (RtSE), což nám říká, že děti s ADHD jsou velmi variabilní ve výkonu. U dětí tedy celkové výsledky s velkou variabilitou RT a zároveň porovnatelným celkovým zpomalením reakčního času a zastavení reakce poukazují k jinému mechanismu vzniku symptomů ADHD než je porucha inhibice, a sice k celkové nepozornosti a deficitům ve zpracování informací (Lijffijt *et al.* 2005). Vyšší výskyt poklesů pozornosti zpomaluje jak reakční časy při Go fázích tak ve stop fázích testu. Naproti tomu při porovnání dospělých pacientů s ADHD a kontrol byla velikost efektu pro rozdíl v prosté reakční době nulová, ale pro SSRT výrazná (0,79). To, na rozdíl od dětské populace, deficit takto měřené inhibiční schopnosti u dospělých potvrzuje. Je ovšem třeba vzít v úvahu, že behaviorální inhibice má různé oblasti a analyzované studie byly vybrány s ohledem na srovnatelný design. Například v metaanalýze výkonu v kontrole interference ve Stroopově testu u ADHD, byly rozdíly mezi nemocnými a kontrolami výrazné (Homack *et al.* 2004).

V metanalýze zahrnuté studie však pracovaly pouze se základními verzemi Stop-signal a Go/No-Go testů. Tyto testy dokáží zachytit pouze deficity globální inhibice, ne však selektivní (Aron & Verbruggen 2008). Pak to, že výsledky metaanalýzy nepotvrdily deficity v globálním typu inhibice neznámá, že je tomu stejně i v případě její složitější a v běžném životě častěji používané formy, inhibice selektivní. Dále, metaanalýza zahrнула jen studie pracující s paradigmatem Stop-signal, ne Go/No-Go. Ukazuje se však, že tato dvě paradigmatata testují odlišné

neuronální sítě v CNS (Swick *et al.* 2011). Inhibiční hypotéza ADHD tedy stále zůstává validním modelem jak pochopit chování dětí s ADHD a poskytuje rámec pro výzkum.

1.13.2 Teorie narušení schopnosti odložit odměnu

Evolučně univerzálním principem organizace jednání je vyhledávání odměny a vyhýbání se poškození resp. ztrátě odměny (Koziol *et al.* 2010). Různí jedinci se však liší v míře jak jsou schopni odložit odměnu okamžitou pro větší zisk v budoucnosti. U dětí s ADHD je patrný odpor k činnostem které nepřinášejí odměnu ihned a malá schopnost vytrvat u úkolu z něhož plyne zisk až s delším časovým odstupem (Sonuga-Barke *et al.* 2008).

Detekce, reprezentace a predikce odměny, jež motivuje cílově zaměřené jednání jsou základními funkcemi při procesech učení toto jednání optimalizujících (Thoma *et al.* 2008). Klíčovým neuromediátorem je zde dopamin, který zprostředkovává signalizaci v kortiko-bazální ganglia-thalamo-kortikálním okruhu (cortico-basal ganglia-thalamo-cortical CBGTC) (Maia & Frank 2011). Narušení dopaminové transmise je podkladem řady neuropsychiatrických poruch, včetně ADHD (Sagvolden *et al.* 2005).

Dopaminové neurony signalizují chyby v predikci odměny, tedy zda je získaná odměna větší než bylo očekáváno, nebo naopak menší. Zvýšená aktivita dopaminergních neuronů signalizuje že odměna je vyšší než se očekávalo. Míra jejího zvýšení signalizuje míru pozitivního rozdílu oproti očekávání. Naopak "odmlčení" dopaminergních neuronů signalizuje, že odměna je nižší než byl

předpoklad. Trvání tohoto "odmlčení" koreluje s mírou negativního rozdílu oproti očekávání (Bayer *et al.* 2007). Je to zásadní informace pro optimalizaci chování směřujícího k odměně. Chyby v predikci odměny jsou využívány pro naučení "ceny" určitého stavu, nebo vazby stav-jednání. Informace o této "hodnotě" je pak využita v optimalizaci chování.

K vysvětlení mechanismu učení pomocí chyb v predikci byl vytvořen model herce-kritika. Podle tohoto modelu kůra vytváří reprezentaci současného stavu a bazální ganglia zprostředkovávají dva procesy: kritika, který hodnotí význam stavu, lokalizujeme ho do ventrálního striata, amygdaly a orbitofrontálního kortexu, a herce, který se učí asociovat podnět a odpověď jehož substrátem je pravděpodobně dorzální striatum (O'Doherty *et al.* 2004).

Druhý model se s výše uvedeným shoduje na mechanismu výběru akce na základě chyby v očekávání odměny, ale liší se v rozdělení úloh mezi kůrou a bazálními ganglii. Podle něj bazální ganglia nevytvářejí jednání, to je zde plně v kompetenci kůry, ale posuzují, které jednání nabízené kůrou je optimální, facilituje jeho provedení a potlačuje odmítnutá behaviorální schémata (Mink 1996).

Bazální ganglia jsou spojena s kortexem pomocí nepřímé a hyper-přímé cesty (Albin *et al.* 1989). Současné modely funkce bazálních ganglií postulují, že přímá cesta posiluje adekvátní odpověď (Go) na současný stav, zatímco nepřímá cesta inhibuje akci vzhledem k současnému stavu nevhodnou (No-Go). Pravděpodobnost provedení určité akce tedy závisí na poměru mezi aktivitou v přímé (Go) a nepřímé (No-Go) cestě (Maia & Frank 2011). Odpovídají tomu výsledky elektrofyziologických studií, které ukázaly že ve striatu reagují oddělené populace

neuronů. Bylo zjištěno, že vzestup tonusu neuronů jenž jsou spojeny s pozitivní chybou v očekávané odměny predikuje provedení akce, zatímco nárůst tonusu jiné populace striatálních neuronů reagujících na negativní chybu v očekávané odměně predikuje výběr akce alternativní (Samejima *et al.* 2005).

Přímá cesta také zprostředkovává globální neselektivní inhibici, zvláště v situacích konfliktu, tedy když je simultánně preaktivováno několik schémat jednání (Frank 2006).

Bazálními ganglii prochází paralelní a interagující CBGTC smyčky, základně směřující do sensorimotorických, asociačních a limbických okruhů, dále propojených do sensorimotorických, dorzolaterálních prefrontálních a, orbitofrontálních oblastí a předního cingula (Postuma & Dagher 2006).

Podobně jako Go-NoGo model vysvětluje výběr motorických akcí, tak je aplikovatelný na kognitivní funkce. Go signály facilitují vstupy stimulů do pracovní paměti, zatímco NoGo signály tento vstup potlačují (Frank *et al.* 2001).

S tím korespondují údaje, že při poškození bazálních ganglií dochází k narušení selektování vstupů do pracovní paměti (Baier *et al.* 2010).

Různé oblasti prefrontální kůry mají rozdílné úlohy v procesu učení pomocí odměny. Ventrální PFC je význaný pro reverzní učení (Cools *et al.* 2002), orbitofrontální kůra vyhodnocuje velikost odměny a spolupracuje s pracovní pamětí, což napomáhá výběru vhodné akce. Limbická smyčka využívá Go/NoGo mechanismus pokud je nutné informace o hodnotě akcí udržované v orbitofrontálním kortexu aktualizovat, tak aby bylo zajištěno flexibilní resp.

adaptivní jednání (Baier *et al.* 2010) a přední cingulum integruje reprezentaci cíle a informace o odměně (Holroyd & Coles 2002).

Ve strukturálních studiích u ADHD i ve funkčních zobrazeních byly zjištěny odchylky v objemu i aktivaci výše uvedených struktur (Bush *et al.* 1999; Valera *et al.* 2007; Bush 2011). Motivační teorie ADHD respektive model vysvětlující behaviorální projevy této poruchy z hlediska narušené schopnosti vytvářet reprezentace odměny v rámci komplexnějších vzorců vnímání světa je velmi nadějná.

2 Cerebellum

2.1 Mozeček a nemotorické funkce

Mozeček je tradičně spojován s regulací motoriky. První zmínky o jeho širší funkci, včetně regulace mentálních aktivit se objevily asi před 30 lety a byly založeny na nálezů spojení mezi mozečkem a mozkovou kůrou (Leiner *et al.* 1986). Od té doby přibývá důkazů o úloze mozečku v kognitivních a afektivních procesech (Buckner 2013). Na základě klinického výzkumu byl popsán mozečkový kognitivně-afektivní syndrom (CCAS, z anglického Cerebellar Cognitive Affective Syndrome) jako soubor exekutivních, zrakově prostorových, jazykových a afektivních poruch u pacientů s mozečkovou lézí (Schmahmann & Sherman 1997). Několik výzkumných skupin poté popsalo četné kognitivní a emoční deficity i u pediatrických pacientů se získanou nebo vrozenou mozečkovou lézí (Levisohn 2000; Riva & Giorgi 2000; Aarsen *et al.* 2004; Steinlin *et al.* 2003; Tavano *et al.* 2007).

2.2 Anatomie cerebella

Mozeček je uložen infratentoriálně v zadní jámě lební. Tvoří ho dvě hemisféry a centrálně uložený vermis. S mozkovým kmenem je mozeček propojen trojicí párových pedunculů označených podle anatomické etáže. S mezencefalem jsou to pedunculi superiores, s pons je spojen pedunculi medii a s prodlouženou míchou mozeček propojují pedunculi inferiores.

Tradičně se mozeček dělí na tři fylogeneticky a funkčně distinktní oblasti: nejstarší archicerebellum, (lobus flocculonodularis) souvisí s vestibulárním systémem proto

se mu také říká vestibulocerebellum, paleocerebellum (přední lalok, horní a spodní část vermis a s ní sousedící oblasti včetně mozečkových tonzil) přijímající spinocerebelární aferentace, tedy spinocerebellum a neocerebellum (většina objemu hemisfér, střední část vermis) spojenou s mozkovou kůrou a subkortikálními oblastmi přes pons a proto bývá označován jako pontocerebellum.

Archicerebellum přijímá informace o poloze a pohybech hlavy a moduluje míšní motorickou aktivitu zajišťující rovnováhu nezávisle na aktuální poloze či pohybu těla. Paleocerebellum dostává informace z míchy a po jejich zpracování moduluje činnost antigravitačního svalstva při stoji a chůzi. Spolupráci archi a paleocerebella je zajištěna souhra agonistů a antagonistů a jejich přiměřené napětí při stoji a chůzi. Neocerebellum díky aferentaci z kůry získává informace o veškerých plánovaných volných pohybech. Mozeček pak modifikuje pyramidové a extrapyramidové podněty pomocí svých výstupů.

Kůra

Kůra mozečku se skládá ze tří vrstev buněk. Stratum moleculare - obsahuje košíčkové buňky, jejichž axony propojují několik dalších Purkyňových buněk. Stratum gangliosum - obsahuje Purkyňovy buňky, velké buňky lahvovitého tvaru jejichž axony vedou do párových mozečkových jader uložených v nitru hemisfér. Projekce z Purkyňových buněk jsou inhibiční (GABA-ergní) výstupy z mozečkových jader jsou excitační. Stratum granulosum - je tvořeno zrnitými buňkami, jejichž axony míří do molekulární vrstvy, kde se větví.

Do mozečku přichází informace mechovými vlákny, která končí u granulárních

buněk, a šplhavými vlákny, která končí na dendritech Purkyňových buněk. Veškeré impulsy přiváděné aferentními vlákny mozečku z míchy, vestibula a mozkové kůry běží do cerebelární kůry, kde se zpracují a přepojí axonem Purkyňových buněk na mozečková jádra. Malá část kůry projikuje přímo do kmene do ncl. vestibularis lateralis. Šplhavá i mechová vlákna a granulární buňky jsou excitační (glutamátergní, aspartátergní), ostatní jsou inhibiční (GABAergní).

Jádra

Jádry mozečku jsou: 1) nucleus fastigii, jenž je zapojeno do vestibulárních funkcí a v oblasti mozečkové kůry mu odpovídá flokulonodulární lalok 2) nucleus interpositus (je tvořeno dvěma jádry: nucleus globosus a nucleus emboliformis) přijímá aference z paleocerebelární kůry a vysílá eference do kontralaterálního nucleus ruber 3) nucleus dentatus, největší mozečkové jádro, přijímá aference z Purkyňových buněk z neocerebelární části paleocerebelární kůry.

2.3 Klasický pohled na spojení mozečku s kůrou

Původní pohled na cerebro-cerebelární zapojení popisoval, že mozeček získává informace ze širokých oblastí neokortexu, včetně frontální, parietální, temporální a occipitální části. Dále, že po zpracování těchto informací vysílá mozeček impulzy cestou ventrolaterálního thalamu výhradně do motorické kůry (M1). Smysl shromáždění informací z různých oblastí kůry spočíval v ovlivnění zahájení a regulace pohybu na úrovni M1. Základní jednotkou tohoto řízení je tzv. hlavní mozečkový zpětnovazebný okruh kortiko-ponto-dentato-thalamo-kortikální. Po přepojení v nucleus dentatus, probíhá cestou horního pontinního tegmenta

zkříženě do ventrolaterálního jádra druhostranného thalamu a do protilehlého nucleus ruber. Po přepojení v thalamu dráha pokračuje do motorické kůry, areí 4 a 6, kde začínají kortikospinální dráhy a odkud vycházejí vlákna do stejnostranných kortikospinálních jader. Projekce z pontinních jader se kříží a směřují protilehlými středními pedunculy do kůry neocerebella. Vzhledem ke dvojímu zkřížení drah (dentato-thalamické a kortikospinální) každá mozečková hemisféra ovlivňuje stejnostranné končetiny. Dále je popsán přídatný zpětnovazebný okruh vycházející z ncl. dentatus vede zkříženě do ncl. ruber, kde je přepojen do stejnostranné olivy inferior a odtud do protilehlé mozečkové hemisféry. Cerebelární výstupy byly tedy chápány čistě jako motorické a narušení aktivity tohoto okruhu se mělo projevit motorickým deficitem.

2.4 Nové pohledy na nucleus dentatus a jeho zapojení

Nucleus dentatus má rostro-kaudální organizaci a projikuje do reprezentací oblastí nohy, ruky a obličeje v oblasti M1, ale zároveň do reprezentací ruky ve ventrální premotorické (PMv), dorsální premotorické (PMd) a suplementární motorické oblasti (SMA) (Akkal *et al.* 2007). Výstupy do posledních zmíněných oblastí kůry začínají ve stejné oblasti nucleus dentatus jako výstupy do M1. Ovšem, neurony projikující do těchto oblastí mozkové kůry tvoří jen 30 % všech neuronů nucleus dentatus (Hoover & Strick 1999). Logicky se tedy nabízí otázka, do kterých korových oblastí projikuje 70% většina neuronů nucleus dentatus. Pomocí metod virových značkovačů bylo prokázáno, že projekce ze zbylých oblastí nucleu

dentatus zasahují široké oblasti kůry prefrontální (arey 9m,9l,46d,7b), přední intraparietální, mediální intraparietální a ventro-laterální intraparietální (Middleton & Strick 2001). Významné též je, že rozsah oblasti nucleus dentatus ze které vychází projekce do prefrontální a zadní parietální oblasti, je stejně rozsáhlý jako oblast jádra projikující do motorické kůry. Výstupy do prefrontální kůry jsou v nucleus dentatus sdruženy ve ventrální části, zatímco motorické výstupy jsou lokalizovány dorzálně (Dum & Strick 2003). Je zajímavé, že lokace výstupů do pre-suplementární (pre-SMA) a suplementární motorické oblasti (SMA) v nucleus dentatus neodpovídají anatomickému sousedství těchto oblastí v mediální oblasti hemisfér. Odpovídající oblasti jádra jsou od sebe vzdálené. To by podporovalo řazení pre-SMA k prefrontálnímu kortexu, spíše než do motorické kůry (Picard & Strick 2001). Z uvedeného vyplývá, že výstupy z nucleus dentatus odpovídají spíše funkčním vztahům s kůrou, než anatomickému uspořádání oblastí neokortexu jež inervují (Bostan *et al.* 2013).

Lze tedy usuzovat, že tyto nově identifikované spoje jsou s těmi motorickými srovnatelné i funkčním významem. Na to poukazuje i fakt, že části nucleus dentatus, odkud tyto projekce vycházejí, se u lidoopů i člověka zvětšily, a to nejen vůči ostatním mozečkovým jádrům, ale i vůči motorickým částem nucleus dentatus (Matano 2001). Nucleus dentatus je navíc podstatně větší u člověka než u primátů (Matano 2001). V neuroanatomických experimentech popsaná segregace motorické a nemotorické oblasti nucleus dentatus byla zjištěna i v současné zobrazovací studii pomocí fMRI. Řešení motorických úloh provázela aktivace dorzální a rostrální oblasti jádra, zatímco s kognitivními úlohami korelovala aktivace kaudální porce. (Habas 2010; Küper *et al.* 2011) Nucleus dentatus se

koherentně aktivuje v rámci v rámci motorických tak ne-motorických mozkových funkčních sítí při resting-state fMRI (Allen *et al.* 2005).

2.5 Cerebro-cerebelární smyčky

Ukazuje se, že mozeček nejenom že vysílá informace do různých, tedy nejen motorických oblastí kůry, ale že zároveň z těchto korových areí přijímá aferenty. Vznikají tak cerebro-cerebelární smyčky, které podporují rozličné funkce. Na tvorbě těchto smyček neparticipují jen spoje z nucleus dentatus, jak jsme uvedli dříve, ale byly nalezeny i projekce do parietální kůry vycházející z nucleus interpositus (Bostan *et al.* 2013). Dále, stimulace některých cerebelárních oblastí jako je nucleus fastigii a přilehlé oblasti vermis vyvolává odpověď v limbickém systému, konkrétně v amygdale a cingulárním kortexu (Bostan *et al.* 2013).

Dalším poznatkem je, že tak jako byla zjištěna diferenciace na motorické oblasti v nucleus dentatus, tak i kůra mozečku je rozdělena na oblasti, které jsou strukturálně i funkčně spojeny s různými oblastmi mozkové kůry. Motorická oblast cerebelárních hemisfér zahrnuje přední lalok (lobuly III-VI) a oblasti zadního laloku (VIIB a VIII). Nemotorická oblast je lokalizována mezi tyto arey a zahrnuje části vermis a hemisfér (lobuly VI-VII) (Stoodley *et al.* 2012).

V několika funkčních zobrazovacích studiích bylo prokázáno, že aktivita v mozečkovém lobulu VII se páruje s aktivitou asociačních fronto-parietálních oblastí, jež jsou součástí jak kognitivních sítí tak default mode sítě (O'Reilly *et al.* 2010; Buckner *et al.* 2011). Dále byla zjištěna aktivace lobulu VI a laterální části lobulu VII při různých kognitivních a emočních paradigmatech během fMRI (Stoodley 2012).

Nepřímou podporou je i paralelní evoluční expanze oblastí cerebella, které dnes považujeme za nemotorické prefrontálního kortexu u lidí a velkých opic (Balsters *et al.* 2010). Pomocí difúzní traktografie byly zjištěny i vývojové rozdíly ve spojení cerebella a neokortexu, když některé oblasti kůry jako je ventrální area 46 a orbitofrontální kortex nebyly spojeny s mozečkem u makaků, ale u lidí ano (Ramnani 2005).

2.6 P o j e n í m o z e č k u a b a z á l n í c h g a n g l i í

Již dlouho je známo, že na motorické regulaci se podílí mozeček i bazální ganglia, ale interakce těchto struktur byla lokalizována výhradně do mozkové kůry (Bostan *et al.* 2013). V thalamu jsou totiž přepojovány různými jádry (Doya 2000). O účasti bazálních ganglií na kognitivních procesech se uvažovalo ještě než byla konzistentně popsána v případě mozečku a jeho smyček ve spojení s různými oblastmi mozkové kůry (Alexander & DeLong 1986; Middleton & Strick 2000). Pomocí retrográdních transneurálních virových značkovačů se však ukázalo, že nucleus dentatus projikuje do striata (Hoshi *et al.* 2005). Tyto projekce vycházejí jak z motorické, tak ale i z nemotorické oblasti dentata a dále končí v oblastech putamenu a kaudata, které se také označují jako sensori-motorické a "asociativní" (Parent & Hazrati 1995). To umožňuje mozečku ovlivňovat zpracování motorických i nemotorických informací v bazálních gangliích (Bostan *et al.* 2010). Současně nucleus subthalamicus (STN) projikuje do mozečku. V recentní studii stimulace STN aktivovala mozečková jádra (Moers-Hornikx *et al.* 2011). Tyto projekce končí v motorických a nemotorických oblastech mozečkové kůry (Bostan *et al.* 2010).

Existuje tedy anatomická cesta, kterou mohou bazální ganglia ovlivnit jak motorické tak i ne-motorické funkce mozečku (Bostan & Strick 2010). Souhrně řečeno, že mozeček a bazální ganglia jsou součástí hustě propojené sítě podporující motorické i nemotorické aspekty chování (Bostan *et al.* 2013).

2.7 Mozeček a bazální ganglia v procesech učení

Mozeček a bazální ganglia byly dosud považovány za oddělené moduly, zapojené do dvou různých druhů učení. Mozeček byl chápán jako zásadní struktura pro adaptivní učení založené na detekci chyby v interním modelu porovnaného se skutečným stavem, zatímco v případě bazálních ganglií mělo probíhat učení pomocí chyby v predikci odměny (Doya 2000). Procesy učení byly v bazálních gangliích spuštěny tehdy, když byla odměna jiná než bylo očekáváno, tak aby se vytvořila přesnější behaviorální akce příště směřující k nejvyšší potenciální odměně.

Výzkumy na subhumánní úrovni ukázaly, že inaktivace ventrálního striata vedla k výraznému narušení předtím podmíněně naučených odpovědí na potravu (O'Doherty *et al.* 2004). Funkční zobrazovací studie u lidí sice také ukázaly, že aktivita striata koreluje s chybou v predikci odměny, ale zároveň byla zaregistrována i aktivita cerebella (O'Doherty *et al.* 2003). Paralelní aktivace mozečku a striata naznačuje, že by proti původním modelům, obě tyto struktury mohly být zapojeny do procesů podmíněného učení. Tomu odpovídají i současné hypotézy o významu jak bazálních ganglií, tak i cerebella v etiologii závislostí (Miquel *et al.* 2008). Zvýšená aktivita vermis mozečku při fMRI byla pozorována u

závislých na kokainu při úlohách zaměřených na učení pomocí odměny (Anderson *et al.* 2006). U zdravých byla zachycena aktivace mozečku při predikci vzdálenějších odměn, narozdíl od testů s okamžitou odměnou. Pokud se zdraví dobrovolníci učili chování směřující k blízké odměně, aktivovali laterální orbitofrontální kortex a striatum. Pokud se však snažili naučit se určitou činnost s cílem získat vzdálenější odměnu aktivoval se dorsolaterální prefrontální kortex, inferiorní parietální kortex, nucleus raphe dorsalis a mozeček (Tanaka *et al.* 2004). Mozeček by mohl být v procesech učení zapojen díky své schopnosti přesného časování, kterou by poskytoval i pro prefrontální kortex s nímž je spojen (Ivry 2004).

Další hypotézou by mohlo být, že čím složitější činnost je plánována (směřující k odměně ve vzdálené budoucnosti), tím složitější modely musí prefrontální kortex vytvářet. K tomu je nutné průběžně uvolňovat zpracovatelskou kapacitu kůry, k čemuž napomáhá mozeček vytvářením a optimalizací již zautomatizovaných reprezentací (Koziol *et al.* 2010). Jeho význam by rostl, respektive byly by na něj kladeny větší nároky v případě zhoršené funkce ostatních zainteresovaných struktur, tedy striata a prefrontálního kortexu. Zvýšená aktivita mozečku při paradigmatech zaměřených na reverzní učení založené na odměně byla pozorována například u pacientů s Parkinsonovou chorobou (Goerendt *et al.* 2004) a ADHD, ale ne u zdravých (Ernst *et al.* 2003).

2.8 Teoretické modely mozečkové regulace

Mozeček představuje hlavní strukturu zodpovědnou za hladké provedení velmi složitých sekvencí pohybů. Vzhledem k tomu, že senzorická zpětná vazba z pohybujících se částí těla je relativně pomalá, regulace motorického systému vyžaduje predikci, aby mozek mohl řídit pohyby v „reálném čase“. Jedinečná organizační struktura mozku složená z množství samostatných učebních jednotek – mikrokomplexů, představující mimořádnou výpočetní kapacitu umožňuje vytvářet dynamické modely budoucího stavu pohybující se části těla (Wolpert *et al.* 1998). Mozeček funguje jako činitel předpovídající nebo předpokládající senzorickou zpětnou vazbu (Manto *et al.* 2011).

Pomocí počítačového přístupu, matematického modelování regulačních procesů v tak složitých systémech, jako je lidský mozek, byly vyvinuty dva modely k vysvětlení toho, jak mozeček řídí pohyb: síťové modely a modely kontrolních systémů (Koziol *et al.* 2014). Model kontrolních systémů se jeví jako velmi slibný pro pochopení motorické a ne-motorické regulace v mozečku (Ito 1993). Vnitřní model lze chápat jako tabulku vstupních a výstupních vztahů, kde vstupní a výstupní signály nesou časoprostorové a nikoliv pouze statické informace o příslušném předmětu (Koziol *et al.* 2014). Mozeček vytváří vnitřní modely, které simulují ovládaný (sledovaný) předmět (např. pohybující se končetinu) nebo jeho opak. Mozeček „kopíruje“ obsah korové pracovní paměti, která obsahuje dynamické senzorické a motorické prvky a procesy potřebné pro konečné chování (Koziol & Lutz 2013).

Mozečkové vnitřní modely se aktualizují a vylad'ují na základě učení prostřednictvím registrace chyb, kde chyba je signálem vyjadřujícím rozdíl mezi dosaženým stavem

a vzorem (Wolpert *et al.* 1998). Mozečkový dopředný model lze považovat za prediktor důsledků nebo výsledků motorických příkazů (Koziol *et al.* 2011). To umožňuje mozkové kůře, jako ovládacímu orgánu (tj. primární motorické kůře), manipulovat s ovládaným předmětem, aniž by bylo třeba čekat na vnější zpětnou vazbu (senzorickou), a to bez vědomé pozornosti (Ito 2008). Při použití tohoto modelu zpracování kognitivní operace–může být ovládaný předmět zastoupen mentálním modelem (obsahujícím abstraktní prvky dané situace, představy apod.), který je kódován neurony v temporoparietálním a prefrontálním kortexu (Ito 2008).

Při opakovaných manipulacích s myšlenkou, mentálním modelem, se v mozečku vytváří interní model (buď dopředný nebo inverzní), jenž mentální model napodobuje. Dopředný model pak nahradí onen mentální model jakožto ovládaný objekt. Při manipulaci s dopředným modelem si nebudeme vědomi obsahu myšlenky, protože tato manipulace se bude odehrávat v mozečku. Budeme si však vědomi toho, že myslíme (tj. budeme si uvědomovat akt myšlení), protože ovladač je v prefrontálním kortexu. Jakmile manipulovaný model začne představovat správné řešení, vrátí se do prefrontální exekutivní mozkové kůry k dokončení myšlenky. Je-li použit inverzní model, nastoupí na místo prefrontálního kortexu jako ovladač a měl by nám umožnit, abychom postupovali zcela implicitně (aniž bychom vnímali tento akt sám). Teorie interních modelů tak může vysvětlit implicitní i intuitivní aspekty myšlení (Ito 2008). Tuto hypotézu podporují neurovizuální studie poukazující na koherentní aktivaci mozečkových hemisfér s prefrontální a temporoparietální kůrou u celé řady kognitivních paradigmat (Buckner 2013).

Pohotovité změny vzorců chování jsou nezbytným předpokladem úspěšné adaptace. K tomu účelu musí mozek získávat a syntetizovat řadu informací, které ukládá jako kontext, ve kterém se určitý cerebelární interní model uplatnil (Koziol *et al.* 2010). Změna mezi interními modely v mozečku se pak se pak může odehrát automaticky na základě toho, že mozek zaregistruje změnu kontextu situace (Koziol *et al.* 2011).

Top-down ve službách bottom-up?

Od dob legendárního případu poškození mozku Phinease Gage se prefrontální kůra považuje za kriticky důležitou pro cílené chování. Neuropsychologické funkce, které takové chování podporují, byly nazvány exekutivní a dlouhodobě jsou zkoumány v kontextu struktury a funkce prefrontálního kortexu (Damasio *et al.* 1994).

Převládající hypotézou je, že na cílově zaměřené navigaci chování se podílejí tři vzájemně silně propojené, nicméně oddělitelné funkce: inhibice reakce (schopnost inhibovat dominantní, automatické nebo preaktivované reakce), aktualizace reprezentací pracovní paměti (schopnost monitorovat, zda se příchozí informace hodí k danému úkolu a pak ji náležitě aktualizovat tím, že starou a už irelevantní informaci nahradíme novější, relevantnější informací), a přepínání mezi úkoly (schopnost pružně se přesouvat tam i zpět mezi jednotlivými úlohami či komplexy úloh) (Friedman *et al.* 2008). Spekulovalo se, že tyto funkce závisejí na reprezentaci cílů a pravidel ve formě vzorců neuronální aktivity v prefrontálním kortexu, které podle aktuálních požadavků úlohy řídí zpracování informací v ostatních částech mozku (Miller & Cohen 2001).

Koncept vědomě řízeného top-down modelu zpochybnilo v nedávné době několik autorů zdůrazňujících význam podvědomého zpracování informací a důležitost podkorových struktur mozku v procesech myšlení (Imamizu & Kawato 2009; Cisek & Kalaska 2010; Koziol *et al.* 2011). Předpokládají evoluční kontinuitu mezi kognitivními funkcemi u lidí a u jiných živočišných druhů, kde "lidské" schopnosti spočívají na stejných principech zpracování informací, jako u ostatních druhů (Imamizu & Kawato 2009).

Evolučně univerzálním principem organizace chování je hledat odměnu a vyhýbat se škodě. Čím flexibilnější je kdo ve schopnosti jednat v měnícím se prostředí v souladu s tímto principem (čili adaptovat se), tím lepší je jeho šance na přežití. Být připraven je vše, takže proaktivní kontrola chování přináší obrovské výhody ve srovnání s reaktivní kontrolou. Z toho lze logicky usuzovat na značný evoluční tlak směrem k rozvinutí prediktivních či "anticipačních" jakož i simulativních či "imaginativních" mechanismů v řízení chování (Koziol *et al.* 2011).

Jedna z největších předností lidského mozku spočívá ve schopnosti vytvářet neobyčejně složité modely světa, ve kterých je očekávaná odměna spojena s potenciálně existujícím souborem aktivit, kterým říkáme budoucnost. Anticipační funkci si lze těžko představit bez časového smyslu, který je také úzce spojen s pohybem. Předvídat, co se stane, proto vyžaduje zapojit do kognice také mentální modely utvářené senzomotorickou analýzou okolního světa. V tomto ohledu nelze kognici chápat odděleně od senzomotorického řízení; z tohoto modelu také vyplývá, že senzomotorická kontrola je tu primární, kdežto vědomá kognice spíše podřízená (Koziol *et al.* 2011).

Úloha mozečku v uvedeném modelu spočívá v tom, že nejprve cestou senzomotorických interakcí s vnějším světem vytvoří interní modely, a ty pak zprostředkuje? prefrontální kůře jako základní prostředí pro myšlenkové procesy (Koziol *et al.* 2014). A tak se entita, která efektivně řídí naše chování - cíl - skládá jednak z částečně vědomého či explicitního avšak převážně podvědomého či implicitního vzorce v mozku. Zatímto explicitní proces se odehrává v mozkové kůře, jeho implicitní protějšek je inherentní součástí mozečku (Ito 2008).

2.9 Evidence pro zapojení cerebela v etiologii

A D H D

2.9.1 Strukturální neurovizuální studie mozečku u ADHD

Ze strukturálního hlediska jsou pro ADHD charakteristické fixní i progresivní objemové odchylky kortikálních a subkortikálních struktur, přičemž nejvíce konzistentní jsou nálezy v oblasti mozečku (Valera *et al.* 2007). Ve své rozsáhlé kazuistické kontrolní studii 152 dětí s ADHD zjistili Castellanos *et al.* celkové snížení objemu mozečku u skupiny s ADHD na rozdíl od typicky se vyvíjejících kontrolních subjektů. V dalších analýzách se ukázalo, že objem levého mozečku jakož i objem jádra globus pallidus a kaudální symetrie mohou sloužit jako významné, nezávislé prediktory příslušnosti k ADHD nebo kontrolní skupině (Castellanos *et al.* 1996). Uvážíme-li všeobecný výzkumný zájem o prefrontální kortex a bazální ganglia vyvolaný dominující frontostriální hypotézou ADHD, byl nález zmenšeného objemu mozečku v té době něčím neočekávaným. Nicméně, již tenkrát autoři upozornili na možnou souvislost tohoto nálezu s právě zahájenou

debatou o úloze mozečku v exekutivních funkcích (Castellanos *et al.* 1996). Berquin *et al.* se tehdy zaměřili na mozeček u vzorku 46 chlapců praváků s ADHD (průměrný věk 11,7 let), a po přepočtu na celkový objem mozku a IQ zjistili u skupiny probandů významně menší objem vermis mozečku, zejména v zadním dolním laloku (lalůčky VIII-X), avšak bez redukce v lobulech I-V či VI-VII (Berquin *et al.* 1998). Když vyšetřovali pouze dívky s ADHD, zjistili Castellanos *et al.* (2001) u přijatelně velkého vzorku (N=50) významně menší objemy vermis zadního dolního laloku mozečku (lobuly VIII-X) ve srovnání s typicky se vyvíjejícími dívkami (Castellanos *et al.* 2001). Ke srovnatelným výsledům dospělo i několik menších studií. Mostofsky *et al.* shledali u vzorku 12 chlapců s ADHD ve stáří 11,3 let, rovněž po korekci na celkovou velikost mozku, zmenšený zadní vermis (lobuly VIII-X), avšak žádné významné změny u lobulů I-IV či VI-VII mezi oběma skupinami (Mostofsky *et al.* 1998). Ve studii 12 dětí s ADHD nebo s ADHD + poruchou chování (věk 8 – 12 let) zjistili Bussing *et al.* změny v objemu v zadním horním i dolním laloku vermis jak ve skupině s čistou ADHD tak v komorbidní skupině ve srovnání se skupinou kontrol (Bussing *et al.* 2002). A konečně, ve vzorku 23 dětí (věk 9,35 let) s diagnózou ADHD byly zaznamenány významně menší plochy pro mozečkové lobuly I-V a VIII-X avšak žádné rozdíly mezi skupinami po přepočtu na celkový objem mozečku, ani pokud jde o oblast mozečkových lobulů VI-VII (Hill *et al.* 2003).

1.1.1.11. Vývojové trajektorie mozečku u ADHD

Při zkoumání vývojových trajektorií původně změřených strukturálních abnormalit cerebella (Castellanos *et al.* 1996) bylo zjištěno fixní, neprogresivní

snížení celkového objemu mozečku, které navíc patřilo k nejstálejším odchylkám v rámci celého mozku jak u chlapců tak u dívek (Castellanos *et al.* 2002). Mackie *et al.* přezkoumali za použití vyspělých analytických metod longitudinální údaje ze scanů 36 dětí s ADHD získaných v již zmíněné studii a zjistili, že skupina s ADHD vykazuje neprogresivní redukci objemu v horním vermis mozečku a že tato redukce přetrvává bez ohledu na klinický vývoj (Mackie *et al.* 2007).

Podobně jak to Castellanos *et al.* zjistili ve své průřezové studii, kde objemy mozečku spolu s frontální a temporální šedou hmotou a kaudatem významně korelovaly s rodičovským i klinickým hodnocením závažnosti ADHD (Castellanos *et al.* 2002), i longitudinální analýza našla vztah mezi strukturálním vývojem cerebella a klinickým vývojem ADHD (Mackie *et al.* 2007). Pacienti s ADHD vykazující sestupnou trajektorii objemů v pravých i levých horních zadních lalocích mozečku měli horší klinický vývoj (Mackie *et al.* 2007).

Nově, ve studii u 59 dětí a adolescentů s ADHD Ivanov *et al.* zjistili v porovnání s kontrolami menší velikost laterálního povrchu levých předních částí a pravých zadní části cerebelárních hemisfér (Ivanov *et al.* 2013). Celkový objem mozečku se však mezi kontrolami a pacienty s ADHD nelišil. Lokální objemové odchylky měly však vztah k závažnosti onemocnění a terapii. Pacienti léčení stimulancii vykazovali větší objem levého povrchu hemisfér, s menší vermis podobně jako v již zmiňovaných studiích souvisela vyšší závažnost symptomů. Délka terapie pozitivně korelovala s regionálními objemy cerebelárních povrchových oblastí. (Ivanov *et al.* 2013).

2.9.2 Funkční zobrazování

V rozsáhlé a maximálně precizně provedné multicentrické resting state fMRI studii o celkovém souboru 156 dětí (kontroly, ADHD subtypy kombinovaný a nepozorný) se ukázalo, že existují zajímavé shody, ale i rozdíly mezi klinickými manifestacemi ADHD. Shodně byly jak u kombinovaného tak i nepozorného subtypu zjištěny deficity v sensorimotorickém systému, ale charakteristika poruch konektivity se lišila. U kombinovaného subtypu byla atypická konektivita nejvýraznější u středních komponent defaultní mode network, a insulárním kortexu, zatímco u nepozorného subtypu to bylo v oblasti dorzolaterálního prefrontálního kortexu a právě cerebella (Milham *et al.* 2013).

2.9.3 Motorické symptomy u ADHD a jejich vztah mozečku

Je dlouho známým faktem, že 30 až 50 % dětí s ADHD trpí celou řadou motorických deficitů, které mají vztah k horší prognóze v adolescenci a dospělosti (Landgren *et al.* 1996; Magnus 1998; PIEK 1999; Kadesjö & Gillberg 1998; Rasmussen & Gillberg 2000; Watemberg *et al.* 2007).

Mezi typické motorické problémy dětí s ADHD počítáme potíže s udržováním rovnováhy, postižení jemné motoriky, mírně dysfunkční regulaci svalového tonu, obtížnou koordinaci pohybů pravých a levých končetin, choreiformí dyskinézy a dysdiadochokinézu a označujeme je jako neurologické měkké příznaky (neurological soft signs, NSS) (Gustafsson *et al.* 2010). Skóre neurologických měkkých příznaků se ukázalo jako užitečná pomůcka k rozlišování mezi dětmi s ADHD a typicky se vyvíjejícími, stejně jako mezi dětmi s ADHD a pacienty s

juvenilní bipolární afektivní poruchou (Ferrin & Vance 2011; Udal *et al.* 2009) . Několik autorů uzavírá, že typické NSS lze přisoudit mozečkové dysfunkci (Gustafsson *et al.* 2010; Keshavan *et al.* 2003; Venkatasubramanian *et al.* 2008; Thomann *et al.* 2009). V posledních letech proběhlo jen málo studií, které by se přímo zaměřovaly na hodnocení mozečkových příznaků u ADHD. Jejich nálezy se však shodují ve zjištění vyššího skóre mozečkových příznaků u dětí s ADHD než u typicky se vyvíjejících dětí (Buderath *et al.* 2009; Ferrin & Vance 2011; Goetz *et al.* 2014). Mozečkové příznaky bývají též spojovány s postižením prostorové pracovní paměti u dětí a adolescentů s ADHD a variabilitou reakčního času, typickými charakteristikami ADHD, považovanými za možné endofenotypy (Ferrin & Vance 2011; Goetz *et al.* 2014).

Intenzita výzkumu a klinického zájmu o motorické deficity u ADHD v posledních desetiletích kolísala, dnes však znovu roste zásluhou aktuální diskuse o vztahu mezi motorickou regulací a kognitivním vývojem (Piek 1999; Rumiati *et al.* 2010; Rigoli *et al.* 2012; Koziol *et al.* 2011) a o úloze mozečku v kognici a afektivní regulaci (Koziol *et al.* 2014).

2 . 1 0 B a l a n č n í f u n k c e , A D H D a m o z e č e k

Balanční funkce je definována jako tělesná dynamika zabraňující pádu. (Winter 1995). Udržování rovnováhy je komplikovaný proces s několika stupni regulace, který vyžaduje integraci sensorických, motorických a kognitivních informací. Pro člověka je tato funkce obzvláště obtížná, vzhledem k tomu, že zhruba 2/3 váhy svého ve dvou třetinách své výšky a jako opora mu slouží pouze úzká báze dvou

podložek, chodidel (Winter *et al.* 1990).

Systém pro udržení rovnováhy zahrnuje několik vzájemně spolupracujících podjednotek a zahrnuje: 1) senzorický systém (vestibulární systém, zrakový systém a propioceptivní systém) 2) centrální nervový systém 3) muskuloskeletální systém.

Vestibulární systém nás zásobuje informacemi o orientaci těla a zrychlení. Vizuální systém nejenom že přináší informace o okolním prostředí, ale také informuje o našem pohybu, proto je také označován jako expropriocepce. Proprioceptivní systém, skládající z receptorů lokalizovaných v kloubech, svalech a z exteroceptorů kůže informuje o stavu efektorových systémů a okolním prostředí (teplota, stav podložky, rozložení tlaku na podložce, atd). Je tedy zřejmé, že balanční systém dostává řadu redundantních informací. To má význam pro zajištění udržení rovnováhy proti selhání některého ze systémů, a také kvůli možnosti porovnání eventuelních konfliktních informací z více vstupů před tím, než vydá povel k určité akci. Intergrace informací, jejich porovnání a vytvoření plánu akce je záležitostí centrálního nervového systému. Tento plán je pak proveden muskuloskeletárním systémem (Winter 1995).

Nároky na systémy zúčastněné v balanční funkci rostou při zatížení pohybem, nebo přidáním dalších sil působících na tělo, zejména pokud jsou proměnlivé. Udržování rovnováhy vyžaduje, aby kontrola byla proaktivní, resp. plánovaná, spíše než reaktivní resp. zachraňující (Manto *et al.* 2011). Je tedy nutné, aby stavy ke kterým současná situace směřuje, byly předpokládány a zavzaty do tvorby

pohybových akcí dříve, než budou k dispozici propioceptivní a senzorické informace. Čekání na ně by způsobilo neúnosné zpoždění (Wolpert *et al.* 1998). K tomu je třeba paralelního zpracování obrovského množství informací, schopnost predikce a porovnání predikovaného stavu se stavem skutečným (Ebner & Pasalar 2008).

Výpočetní kapacitu pro tento systém řízení je ze všech struktur CNS schopen poskytnout jen mozeček (Ito 1993). Dostává kopie nejen senzorických informací, ale také kopie motorických povelů. Na jejich základě pak vytváří prediktivní interní modely stavu, a dále na základě porovnání výpočtu, skutečnosti a motorického záměru získaného z kůry vznikají rovněž postupně optimalizované modely inverzní, které umožňují automatickou regulaci (Wolpert *et al.* 1998). Nejtěsnější vztah k regulaci rovnováhy mají jeho vývojově nejstarší části vestibulocerebellum a spinocerebellum. Vestibulocerebellum dostává informace ze statokinetického čidla cestou tractus vestibulocerebellaris. Jeho poruchy ať už vrozené či získané vedou ke ztrátě schopnosti udržet rovnováhu. Spinální mozeček získává informace z proprioceptorů a exteroceptorů a dostává se mu také signálů o vnitřním prostředí z interoceptorů z thalamu. Na základě těchto informací se spinocerebellum podílí na regulaci svalového tonu (Winter 1995).

Jak už jsme uvedli, struktuální odchylky cerebella patří mezi nejvíce konzistentní nálezy u ADHD (Valera *et al.* 2007). Vývojové abnormality byly i v oblastech, které se v mozečku považují za klíčové pro udržení rovnováhy a podle tradičního řazení patří do vestibulocerebella a spinocerebella (Castellanos *et al.* 1996; Berquin *et al.*

1998; Mostofsky *et al.* 1998; Mackie *et al.* 2007). S tím korespondují nálezy balančních obtíží u dětí s ADHD (Buderath *et al.* 2009; Goetz *et al.* 2014).

3 Výzkumná část

3.1 Teoretické pozadí

Porucha pozornosti spojená s hyperaktivitou (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD; Hyperkinetická porucha) je nejčastější duševní poruchou v dětském věku, má tendenci k chronickému průběhu, zvyšuje riziko pro další onemocnění a přináší významné narušení kvality života (Biederman & Faraone 2005; Goetz *et al.* 2012) Její patofyziologie přesto není plně objasněna.

U dětí s ADHD velmi často zjišťujeme různé motorické obtíže, jejich výskyt se odhaduje na 30-50% {Kadesjo:1998js} {Gillberg:2003vd} Mezi typické projevy patří poruchy rovnováhy, postižení jemné motoriky, mírně dysfunkční regulace svalového tonu, zhoršená koordinace pohybů, choreiformní dyskinezy a dysdiadochokinézu, označujeme je jako neurologické měkké příznaky (neurological soft signs, NSS) (Gustafsson *et al.* 2010) Několik autorů uzavírá, že typické NSS lze přisoudit mozečkové dysfunkci (Gustafsson *et al.* 2010 ; Keshavan *et al.* 2003; Venkatasubramanian *et al.* 2008; Thomann *et al.* 2009).

V posledních letech proběhlo jen málo studií, které by se přímo zaměřovaly na hodnocení mozečkových příznaků u ADHD. Jejich nálezy se však shodují ve zjištění vyššího skóre mozečkových příznaků u dětí s ADHD než u typicky se vyvíjejících dětí (Buderath *et al.* 2009; Ferrin & Vance 2011)

Strukturální a funkční abnormity jsou u ADHD nalézány nejen v oblasti prefrontálního kortexu a bazálních ganglií, ale i dalších struktur CNS jako jsou thalamus, corpus callosum a nejnověji také cerebellum (Valera *et al.* 2007) To

otevřít cestu hypotéze o vícečetných funkčních či minimálních morfologických abnormitách, které se projeví různými klinickými syndromy (Milham *et al.* 2013). Nejkonzistentnějšími zobrazovacími nálezy jsou především změny velikosti prefrontálního kortexu a cerebella (Valera *et al.* 2007). Mozeček se tak dostává do popředí jako významná kandidátní struktura léze u ADHD (Castellanos *et al.* 2006). Zároveň se ukazuje, že zmenšení mozečku přetrvává až do rané dospělosti na rozdíl od ostatních sledovaných struktur CNS, jejichž velikost se normalizuje během adolescence (Castellanos *et al.* 2002; Mackie *et al.* 2007).

Mozeček byl velmi dlouho považován za centrum zapojené převážně do řízení motoriky. Od konce 70. let však přibývá údajů poukazujících na jeho širší funkci. (Schmahmann & Sherman 1997) Studie u pacientů s jasně definovanou strukturální lézí i funkční zobrazení u zdravých osob prokázaly jeho četná zapojení do řízení kognitivních funkcí jako je přepínání pozornosti mezi úlohami, slovní pracovní paměť, exekutivní funkce, odhad času a emočních procesů (Riva & Giorgi 2000; Koziol *et al.* 2014). Právě tyto neuropsychologické parametry jsou považovány za základní deficity a potenciální endofenotypy (Castellanos *et al.* 2006).

Současné vývojové teorie kognice revidují původní místo prefrontálního kortexu jako ústřední regulační struktury již jsou ostatní oblasti podřízené (Koziol 2013). Obohacené o poznatky translačního výzkumu a evoluční hledisko, obrací pozornost k subkortikálním strukturám a významu motorického vývoje pro rozvoj kognitivních funkcí v ontogenezi. Ústřední postavení v těchto teoriích zaujímá mozeček, který disponuje enormní výpočetní kapacitou a je ideální strukturou pro

integraci nejsložitějších informací, mezi něž patří pochopitelně kognice (Ito 2008). Neuroanatomické studie potvrzují strukturální podklady pro účast cerebella ve vyšších poznávacích funkcích a zobrazovací studie testují funkci mozečku v kognitivních paradigmatech (Bostan 2013).

Proto považujeme za relevantní zjistit projevy cerebelární motorické dysfunkce u ADHD a popsat vztah těchto manifestací k symptomovým doménám a kognitivním markerům, považovaným za kandidátní endofenotypy této poruchy (Castellanos *et al.* 2006)

3.2 Cíle :

Cílem předkládané práce je pomocí klinických a elektrofyzilogických metod zhodnotit výskyt cerebelární patologie u dětí školního věku s ADHD a analyzovat vztahy mezi projevy poruchy mozečku a behaviorálními resp. kognitivními charakteristikami ADHD. Dosud nebyla publikována práce, která by k testu balančního výkonu použila nestabilní elektrofyzilogickou plošinu; stanovení cerebelárních příznaků pomocí specifické mezinárodní klinické škály pro hodnocení ataxií jsme našli pouze v jedné studii (Buderath *et al.* 2009).

Testované nulové hypotézy jsou:

1. Děti s ADHD se neliší ve výskytu klinických cerebelárních symptomů od typicky se vyvíjejících dětí
2. Děti s ADHD se neliší v balančním výkonu od typicky se vyvíjejících dětí
3. Cerebelární symptomy nemají vliv na závažnost symptomů nepozornosti,

hyperaktivity a impulzivity

4. Balanční výkon nemá vliv závažnost symptomů nepozornosti, hyperaktivity a impulzivity
5. Cerebelární symptomy výkon v Go/No-Go testu
6. Balanční výkon nemá vliv výkon v Go/No-Go testu
7. Cerebelární symptomy nemají vliv na vizuoprostorové funkce a paměťové funkce
8. Balanční výkon nemá vliv na vizuoprostorové funkce a paměťové funkce
9. Mezi cerebelárními symptomy a balančním výkonem není vztah

3.3 Soubor a metodika

Soubor: Nábor souboru dětí s ADHD probíhal v ambulanci Dětské psychiatrické kliniky FN Motol v Praze a dětské psychiatrické ambulanci Oblastní nemocnice Příbram. Celkem 104 dětí, europoidní rasy ve věkovém rozmezí 7 – 11 let, které byly na zmíněná pracoviště doporučeny pro podezření na ADHD vstoupilo do úvodní evaluace. Věkové rozpětí bylo zvoleno s ohledem na porovnatelnou vyšetřitelnost dětí kognitivními testy a zároveň relativní vývojovou koherenci. Děti byly vyšetřovány semistrukturovaným klinickým interview, jenž bylo vytvořeno na základě institucionálního konsenzu FN Motol a adoptováno také v ambulanci ON Příbram. Tato vyšetřovací procedura patří do vzdělávacího curricula Dětské psychiatrické kliniky, nicméně jeho validita nebyla testována. Všechna interview prováděl hlavní řešitel studie (MG), atestovaný v dětské psychiatrii, který se zároveň dlouhodobě ADHD věnuje. Pro kvantifikaci byla též administrována rodičovská verze screeningového dotazníku duševních poruch Child Symptom

Inventory-4 (CSI-4) (Gadow & Sprafkin 2002). Dotazník byl přeložen z anglického jazyka a zpětně přeložen do češtiny a v minulosti byl použit v rozsáhlé observační multicentrické studii kvality života u dětí s ADHD (Goetz *et al.* 2012). Jeho výhodou oproti jiným škálám pro ADHD je, že je pojat jako komplexní screening behaviorálních poruch u dětí a proto upozorní i na riziko komorbidit. Touto procedurou byla diagnóza ADHD dle kritérií DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) potvrzena u 90 dětí. Soubor byl dále hodnocen z hlediska vylučovacích kritérií, která zahrnovala mentální retardaci, tikové poruchy a jejich spektrum, neurologické onemocnění, specifické poruchy školních dovedností a poruchy autistického spektra. Tato kritéria byla zvolena s ohledem na opakovaně popsanou přítomnost kognitivních deficitů u zmíněných poruch (Como 2001; Peterson & Pennington 2012), stejně jako na souvislost s cerebelární patologií (Villanueva 2012; Becker & Stoodley 2013; Stoodley & Stein 2013). Dále byly ze studie vyřazeny děti léčené atomoxetinem a dalšími farmaky používanými u behaviorálních poruch, kde by wash-out vyžadoval řadu týdnů, nebo by vedl k neúnosnému zhoršení stavu. Touto procedurou bylo dosaženo počtu 62 dětí s ADHD dle DSM-IV (55 chlapců, 7 dívek, průměrný věk byl 8,79 let, SD = 1,32). Z těchto dětí 56 (90,3 %) naplňovalo kritéria pro kombinovaný subtyp, 4 děti (6 %) pro nepozorný subtyp a hyperaktivně-impulzivní subtyp byl diagnostikován u 2 dětí (3 %).

Komorbidními poruchami byly porucha opozičního vzdoru (ODD) u 35 dětí (56 %) a úzkostné poruchy u 4 dětí (6 %). Většina dětí (95 %) dosud nebyla exponována medikací. U těch, kteří byli před vstupem do studie léčeni methylfenidátem (v řádu týdnů), byl proveden wash-out 48 hodin pro methylfenidát krátkodobým účinkem a

72 hodin pro OROS formu. Při krátkodobé předcházející léčbě lze délku vyplavovací periody považovat za dostatečnou, aby výsledky testů byly porovnatelné s nemedikovanými dětmi (McCarthy *et al.* 2013). Kontroly: Soubor 62 typicky se vyvíjejících školních dětí párovaných s výzkumným souborem podle pohlaví a věku (+/-6 měsíců) (58 chlapců a 7 dívek: průměrný věk 8,79 let SD = 1,36) byl nabírán na základních školách v regionech obou ambulancí, tedy v Praze Motole a v Příbrami. Učitelé byli požádáni, aby vytipovali děti bez specifických poruch školních dovedností, poruch pozornosti, či projevů hyperaktivity a impulzivity. Rodičům těchto dětí byl pak adresován dopis s popisem studie a pozváním k účasti. V dopise bylo zdůrazněno, aby potvrdili, že jejich dítě skutečně netrpí žádnou z výše uvedených poruch, stejně jako neurologickým onemocněním. Rodiče také vyplnili screeningový dotazník CSI-4. Odpovědi rodičů a vyplněné dotazníky zhodnotil hlavní řešitel (MG), který pak také provedl stručné interview s vytipovanými dětmi, s cílem vyloučit děti u kterých by eventuelně nemusely být údaje přesné. Někteří rodiče, mající mají u svých dětí podezření na behaviorální obtíže totiž leckdy využijí příležitost studií k preciznímu vyšetření. Z celkového počtu takto získaných přijatelných účastníků byl náhodně vybrán kontrolní soubor. Po rozdělení do skupin dle věku a pohlaví byly děti vyzvány k hodu kostkou o účast ve studii.

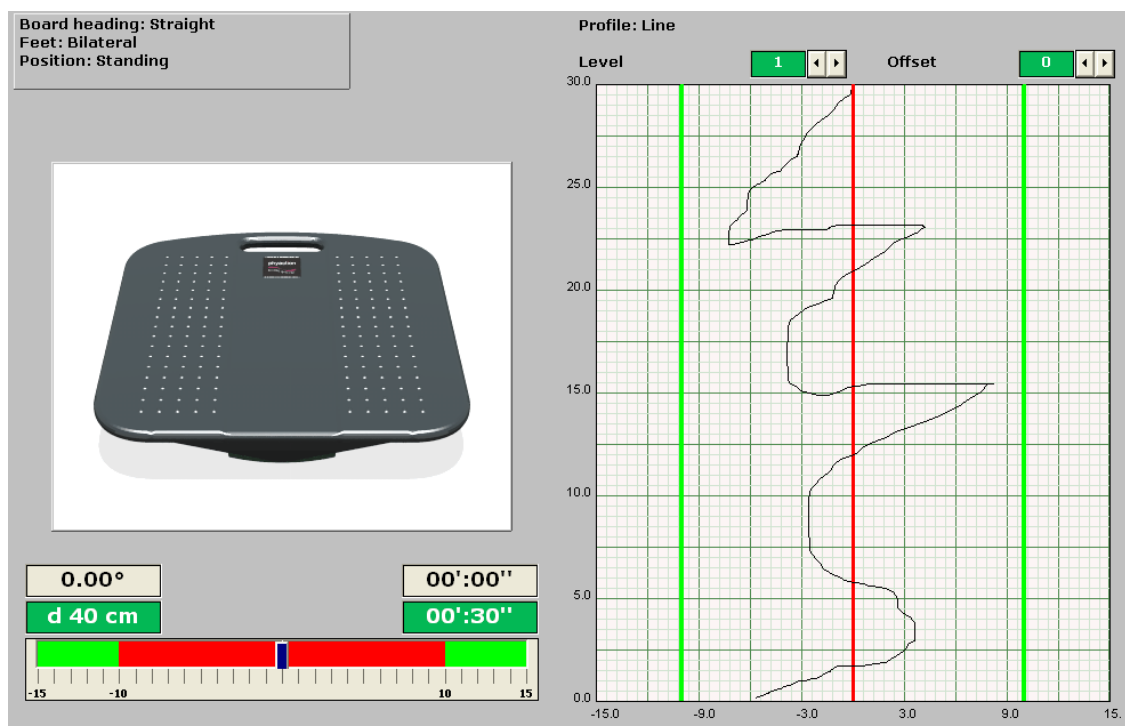
Vyšetření cerebelárních symptomů: Děti s ADHD i kontroly byly vyšetřeny atestovaným neurologem, angažovaným ve výzkumu ataxií (JS), pomocí klinické škály mozečkových příznaků International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) (Trouillas *et al.* 1997), se kterou má dlouhodobé praktické zkušenosti. ICARS je 100bodová škála rozdělená do několika sekcí: posturální (balanční) deficity a odchylky chůze (maximální skóre je 34); poruchy v pohybech končetin

(maximální skóre je 52); obtíže s řečí (maximální skóre je 8); a okulomotorické dysfunkce (maximální skóre je 6). Reliabilita škály byla potvrzena v několika studiích u pacientů s jasnou cerebelární patologií (Storey *et al.* 2004; Schmitz-Hübsch *et al.* 2006). Ve výzkumu ADHD byla ICARS rovněž použita (Buderath *et al.* 2009).

Elektrofyzilogické instrumentální balanční vyšetření: Děti s ADHD u kontroly podstoupily vyšetření na nestabilní plošině Phyaction Balance (obr. 1), která funguje na principu potenciometru. Výchylka plošiny se převádí do elektrického signálu a ten je zpracován softwarem. Na základě součtu plochy, která je ohraničena dráhou bodu kmitajícího od pomyslného středu a přímkou procházející středem, se vyhodnocuje schopnost udržet rovnováhu, tedy udržet plošinu vodorovně s podložkou. Menší plocha znamená lepší výkon. Plošina se obvykle využívá v rehabilitaci k nácviku koordinace a stability pomocí opakované snahy udržet rovnováhu. Každý subjekt podstoupil sérii pěti měření v latero-laterálním směru a pěti měření v antero-posteriorním směru (obr. 2 a,b), obojí trvající 3,5 minut. Instrukce byla, aby se testovaný postavil na plošinu na vymezené značky, dal ruce v bok a hleděl přímo před sebe. Když oznámil že je připraven, testující uvolnil fixaci plošiny a testovaný měl udržovat plošinu co nejvíce na středu. Vyšetření je třeba provádět na prostorném místě, bez blízkých hran, neboť někteří testovaní z plošiny i padají. U pacientů s cerebelární lézí je patrná nejen celková větší plocha pod balanční křivkou, ale také nedochází k průběžnému zlepšování výkonu srovnatelnému se zdravými. Obrázek 3 pochází z pilotní studie k projektu a ilustruje kontrast výkonu v balančním testu zdravého dítěte a dítěte s ADHD.

Kromě zřetelného rozdílu hodnot plochy pod křivkou je patrný též zlepšující se výkon u zdravého dítěte, zatímco dítě s ADHD se zhoršuje.

Obrázek 1 Balanční plošina Phyaction Balance



Obrázek 2 Průběh balančního vyšetření



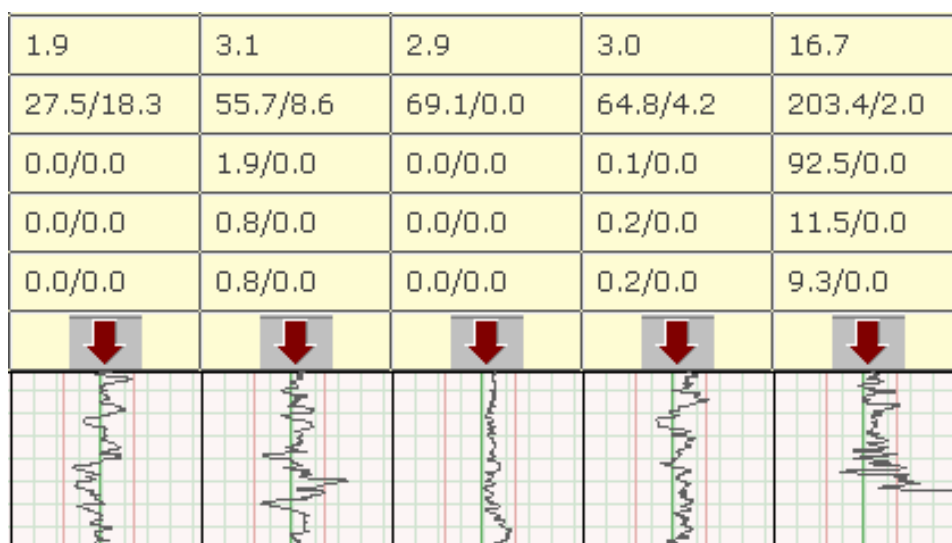
A) Latero-laterální směr



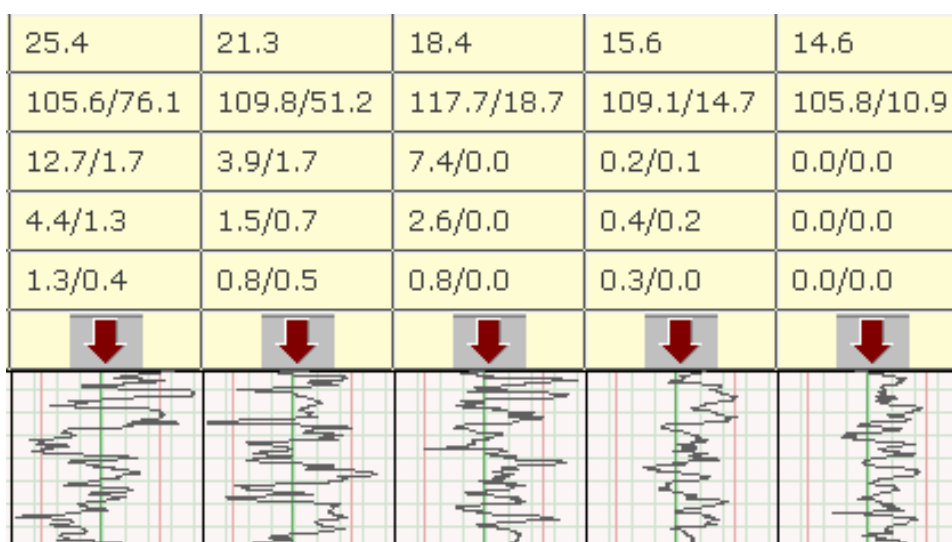
B) Antero-posteriorní směr

Obrázek 3 Ilustrativní příklad rozdílu balančního výkonu mezi typicky se vyvíjejícím dítětem (A) a pacientem s ADHD (B)

V. IV. III. II. I. měření



A)



B)

Neuropsychologické vyšetření: Děti s ADHD i kontroly byly vyšetřeny počítačovým testem kontinuálního výkonu Conners' Continuous Performance Test - II (CPT-II) (Conners 2004) na stejném notebooku a v časovém rozmezí 9 –12 hodin dopoledne. Connersův test kontinuálního výkonu (CPT-II v.5) je často používanou verzí Go/No-Go testu, založeném na inhibičním paradigmatu, kdy má vyšetřovaná osoba zareagovat na stisknutí klávesy při expozici žádoucího podnětu (obrázek či písmeno) a nereagovat pokud se objeví podnět nežádoucí. Test poskytuje řadu měření sensorimotorického a kognitivního výkonu (Conners 2004; Huang-Pollock et al. 2012). V souladu s manuálem testu byly testované děti instruovány, aby stiskly mezerník pokaždé když se na obrazovce objeví písmeno, kromě případu kdy písmenem bude X. Ostrému testu předchází tréninková fáze, kde se dítě s procedurou seznámí a vyšetřující se ujistí, že instrukce byla správně pochopena a výsledky testu budou validní.

První testy tohoto typu se objevily v 50. letech ke zjišťování poklesů pozornosti u pacientů s petit mal epilepsií. V nejjednodušší podobě umožňují testy tohoto typu detekovat průměrnou reakční dobu (HitRT), počet reakcí na neadekvátní podnět (Commission errors) a počet chyb kdy testovaný neodpověděl na žádoucí podnět (Omission errors).

V dokonalejších verzích test vyhodnocuje šíři reakční doby v průběhu celého testu (Rt SE), variabilitu tohoto kolísání (VarSE, resp. kolik různých reakčních dob testovaný vykáže), změny reakční doby směrem ke konci testu (HitRT Block).

Ukazuje se, že poruchy pozornosti se snáze projeví, pokud test vystaví vyšetřovaného zátěži v podobě různých prodlev mezi jednotlivými stimuly (Interstimulus interval, ISI). Při delší prodlevě se zvyšuje pravděpodobnost

poklesu aktivity, jakéhosi drobného „usnutí“ což se pak při expozici projeví prodloužením reakčního času (HitRTISI) a/nebo zvýšením inkonzistence výkonu projevené většími rozdíly v reakčních dobách (HitSE ISI).

Dalším proměnnou která ovlivňuje výpovědní hodnotu Go-No-Go testů je poměr mezi adekvátními a neadekvátními podněty (targets/non-targets). Pokud převažují adekvátní podněty, pak je test více senzitivním k impulzivitě. Při převaze neadekvátních podnětů a ojedinělých adekvátních (targets), pak je naopak upřednostňována detekce nepozornosti.

Při řešení testů tohoto typu může vyšetřovaný začít reagovat stereotypně, mechanicky a de-facto nevyhodnocovat zda se jedná nebo nejedná o cílový podnět. Není to přímo projev nepozornosti, ale pokud test dokáže tento typ reakcí vyhodnotit, jedná se o cenný marker maladaptivního výkonu. Conners CPT-II v.5 zobrazuje tento typ reakcí jako Perseverations. Detekuje takto reakce, které se objeví pod hranicí běžné reakční doby, tedy 100 ms od expozice stimulu. Může se jednat o bezmyšlenkovitá tisknutí klávesy, opožděnou reakci na již uplynulý podnět, nebo anticipační reakci, kdy se vyšetřovaný nechá unést rytmem testu, který se náhle změní.

Výkon v CPT je silně ovlivněn motivací a ta souvisí také s frustrační tolerancí.

Jestliže se vyšetřovanému nedaří v prvních fázích testu nereagovat na non-target, může buď zvýšit svou motivaci uspět a zintenzivní vigilitu, nebo vědomě zpomalí a upřednostní přesnost, před rychlostí (Beta), nebo naopak zareaguje rezignací na výsledek a výkon se zhorší. Také díky odvedení pozornosti frustrací může docházet k prodloužení reakční doby a zvýšení omission errors. Názory na to, jaký marker z CPT je pro posouzení nepozornosti nejvíce užitečný, se v průběhu

posledních let změnil (Egeland & Kovalik-Gran 2009). Omission i commission errors jsou poměrně hrubé údaje a jejich počet při délce testu 15 minut nemusí mít dostatečnou vypovídající hodnotu.

Ani zhodnocení průměrné reakční doby nemusí být dostatečně senzitivním markerem. Naproti tomu variabilita reakční doby byla opakovaně zjištěna jako senzitivní údaj odlišující děti s ADHD od kontrol. Zvýrazní se ještě více při nejistotě o intervalech mezi podněty (ISI).

Vyšetření vizuoprostorové percepční organizace a paměti: Děti s ADHD i kontroly byly vyšetřeny pomocí Reyovy komplexní figury (Rey Complex Figure Test and Recognition Trial (RCFT) (Meyers & Meyers, 1995). Nejdříve byly děti vyzvány, aby provedly kopii předloženého obrázku bez gumování či nových pokusů, pak jim byl vzorový obrázek i jejich kopie odebrány a po 3minutové pauze měly nakreslit figuru tak, jak si ji zapamatovaly. Testování probíhalo u obou skupin dětí dopoledne mezi 9. a 12. hodinou.

Statistická analýza:

K redukci distorze způsobené odlehlými měřeními byla jak pro ICARS, tak pro balanční data použita Box-Coxova transformace s koeficientem $1/3$, to znamená, že vysvětlující proměnou v regresním modelu je třetí odmocnina skóre ICARS (graf. 1 a 2) a stejně tak u balančních dat (graf 3 a 4). Balanční data byla analyzována metodou hlavních komponent, nejprve v rámci všech sloučených hodnot a pak separátně pro oba směry měření (LL, AP). S takto vzniklými proměnnými se postupovalo v další analýze.

Rozdíly mezi skupinami byly analyzovány pomocí standardního 2výběrového t-testu s použitím Welchovy aproximace stupňů volnosti. Effect size byl zhodnocen pomocí koeficientů Cohen d a Pearson r .

Síla vztahu mezi ICARS, balančních proměnných a behaviorálních markerů byla stanovena Spearmanovou metodou korelačních koeficientů (ρ) pro celkový soubor a separátně v jednotlivých skupinách (ADHD, kontroly).

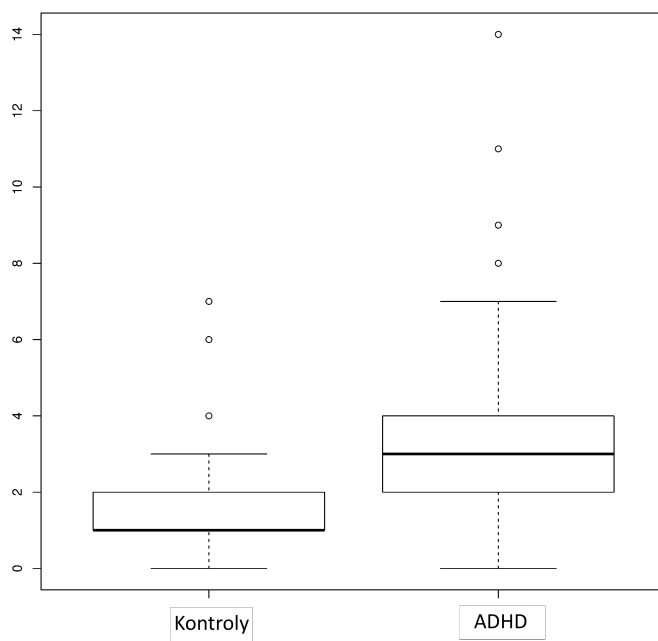
Efekt ICARS a balančních proměnných na behaviorální markery s korekcí pro věk byl zhodnocen pomocí lineární regrese. Nejdříve byla provedena regresní analýza separátně pro skupinu ADHD a kontroly, pak v rámci analýzy celého souboru byl efekt třetí odmocniny ICARS a získaných balančních proměnných proveden s korekcí pro vliv věku a skupiny. Dále byl v regresním modelu testován vliv porodní hmotnosti, gestačního věku a perinatální zátěže.

Dále jsme testovali, zda je vztah mezi proměnným rozdílný ve skupině kontrol a ADHD, pomocí modelu s interakcí ADHD/kontroly a třetí odmocniny ICARS a balančních proměnných.

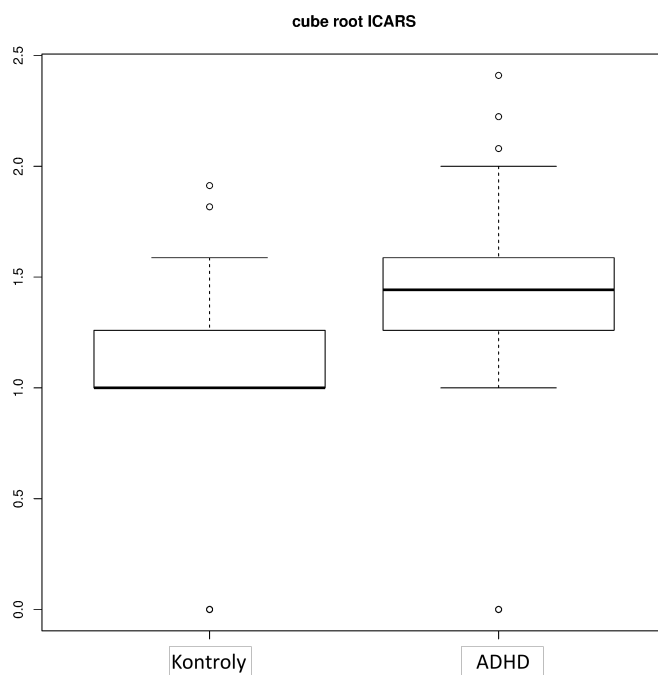
Velikost souboru byla v power analýze stanovena s cílem odhalit středně silné Spearmanovy korelace $\rho = 0,4$ s chybou $\alpha = 0,5$ a chybou $\beta = 0,1$ pomocí statistického softwaru MedCalc pro Windows Version 10.0.1.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Všechny hypotézy byly testovány za použití úrovně signifikance 0,05. Vzhledem k mnohočetným porovnáním lze použít Bonferroniho korekci. Pro CSI je třeba použít korekci $\alpha = 0,05 / 4 = 0,0125$ a pro zhodnocení signifikance vztahu s 12 proměnnými v CPT-II $\alpha = 0,05 / 12 = 0,0042$. Analýza byla provedena pomocí programu R 3.00 (R Core Team 2013).

Etika: Studie byla schválena Institucionální etickou komisí Fakultní nemocnice Motol v Praze. Rodiče dětí s ADHD i dětí v kontrolním souboru podepsali informovaný souhlas.

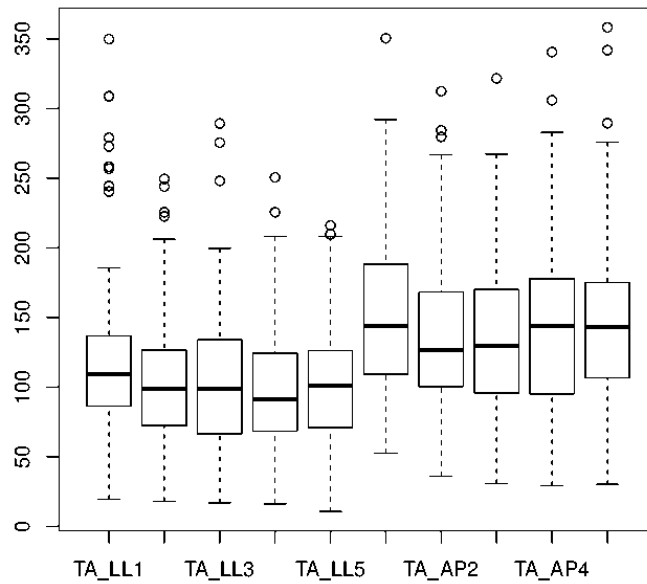
Graf 1 Skóre cerebelárních symptomů



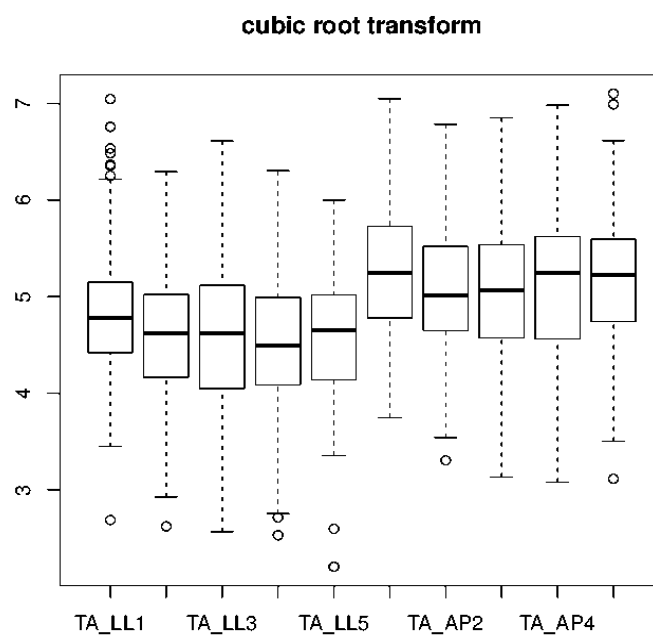
Graf 2 Box-Coxova transformace pomocí třetí odmocniny



Graf 3 Balanční data



Graf 4 Box-Coxova transformace pomocí třetí odmocniny



3 . 4 V ý s l e d k y

3.4.1 Rozdíly mezi skupinami a charakteristiky skupin ve výkonu v CPT-II

Skupina dětí s ADHD se lišila od kontrol ve skóre všech sledovaných symptomů i proměnných CPT s výjimkou commission errors, detectability (δ) a Hit-SE-Block (tab 4).

Korelační analýza pomocí Spearmanových koeficientů ukázala rozdíly ve vztahu mezi proměnnými v závislosti na skupině. Omissions byly pozitivně vztaženy k průměrnému reakčnímu času (Hit-RT) ($\rho = 0,34, p < 0,05$) v ADHD skupině, ale ne u kontrol. Dále, opatrnější styl reakce (β) pozitivně koreloval s Hit-RT ($\rho = 0,31, p < 0,05$) a inkonzistencí výkonu (Hit-SE, $\rho = 0,50, p < 0,05$) u ADHD, ale ne v kontrolní skupině (Hit-RT, $\rho = -0,17, p = NS$ a Hit-SE, $\rho = 0,19, p = NS$).

Konečně u dětí s ADHD, na rozdíl od kontrol, opatrný styl reakce (β), tedy preferující přesnost před rychlostí pozitivně koreloval s inkonzistencí reakce a růstem reakční doby při změně intervalu mezi stimuly (Hit-SE-ISI, $\rho = 0,33, p < 0,05$; Hit-RT-ISI, $\rho = 0,32, p < 0,05$). Detectabilita (D-Prime, δ) ve skupině ADHD pozitivně korelovala s omission errors ($\rho = 0,29, p < 0,05$), commission errors ($\rho = 0,76, p < 0,05$), negativně s průměrným reakčním časem (Hit-RT, $\rho = -0,25, p < 0,05$) a opatrným stylem řešení testu (β) ($\rho = 0,29, p < 0,05$). Naproti tomu u kontrol pozitivně korelovala pouze s commissions ($\rho = 0,70, p < 0,05$) a negativně s reakční dobou (Hit-RT, $\rho = -0,67, p < 0,05$).

Tabulka 4: Porovnání skupin, část 1

	ADHD (n=62)		TD (n=62)		t-test	Effect size	
	M	SD	M	SD	P	d	r
Věk (roky)	8.79	1.28	8.76	1.36	0.89	0.02	0.01
Porodní hmotnost (g)	3304.6	515.0	3450.5	486.6	0.10	-0.29	-0.15
Gestační věk (týdny)	39.3	2.5	39.5	1.9	0.62	-0.09	-0.04
CSI-4 (T-skóry)							
ADHD Total	72.23	12.44	52.90	12.22	<0.001***	1.60	0.63
IA	71.24	12.38	52.68	10.70	<0.001***	1.60	0.63
HI	72.19	11.55	53.16	13.19	<0.001***	1.54	0.61
ODD	61.79	11.46	51.19	8.53	<0.001***	1.05	0.47
CPT-II (T-skóry)							
Omissions	60.55	24.04	43.82	2.89	<0.001***	0.98	0.44
Commissions	47.93	9.97	51.19	9.26	0.06	-0.34	-0.17
HitRT	56.85	11.05	42.01	8.78	<0.001***	1.49	0.60
HitSE	58.37	9.43	40.54	5.53	<0.001***	2.30	0.76
VarSE	56.88	8.29	42.31	6.71	<0.001***	1.93	0.69
DPrime	51.10	9.23	51.64	8.15	0.73	-0.06	-0.03
Beta	54.20	10.09	44.18	4.87	<0.001***	1.27	0.54
Perseverations	55.15	15.52	45.34	2.87	<0.001***	0.88	0.41
HitRTBlock	52.27	9.64	46.25	6.82	<0.001***	0.72	0.34
HitSEBlock	50.95	8.96	48.05	8.44	0.07	0.33	0.17
HitRTISI	57.80	12.94	45.60	5.69	<0.001***	1.22	0.52
HitSEISI	53.92	9.66	44.55	5.58	<0.001***	1.19	0.51
ROCFT (Standardní skóry)							
Kopie	95.6	21.9	108.5	12.0	<0.001***	-0.73	-0.34
Vybavení	95.2	19.8	111.7	17.6	<0.001***	-0.88	-0.41
Mozečkové příznaky							
ICARS	3.17	1.28	1.44	1.28	<0.001***	0.84	0.39

Poznámka: M=průměr; SD=směrodatná odchylka; **CSI-4 rodičovská verze:** ADHD Total=T-score všech symptmů ADHD; IA=subškála pro nepozornost; HI= subškála pro hyperaktivitu-impulzivitu **ODD**=subškála poruch opozičního vzdoru; **CPT-II:** Omissions=opomenutí; Commissions=neadekvátní reakce; HitRT=průměrný reakční čas; HitSE=směrodatná odchylka reakčního času; VarSE=variabilita směrodatné odchylky (variability reakčního času ve vztahu k celkové směrodatné odchylce); DPrime=schopnost rozlišit mezi signálem a šumem; Beta=styl reakcí, vyšší skóre znamená důraz na vyhnutí se neadekvátní reakci Perseverations=reakce objevující se <100 ms po stimulu; HitRTBlock=vývoj reakčního času v průběhu 6 bloků testu HitSEBlock=vývoj směrodatné odchylky RT v průběhu 6 bloků testu; HitRTISI=vývoj reakčního času v reakci na změnu intervalu mezi stimuly (ISI; 1, 2 a 4 vteřiny); HitSEISI= vývoj směrodatné odchylky v reakci na změnu intervalu mezi stimuly; ICARS=počet cerebelárních na škále pro ataxie

3.4.2 Mozečkové symptomy a jejich vztahy

1.1.1.12. Mozečkové příznaky a diagnóza ADHD

Děti s ADHD vykazovaly vyšší skóre cerebelárních symptomů, ve srovnání s typicky se vyvíjejícími dětmi ($p < 0,01$) (Tabulka 1). Nejčastějšími byly symptomy ze subškály dekompozice pohybů a dysymetrie, následovány poruchami stoje (rovnováhy ve stoji) a chůze.

Skóre se měnilo s věkem, ale signifikantně pouze u dětí s ADHD ($\rho = -0,341$, $p < 0,01$). V této skupině bylo průměrné skóre mozečkových příznaků 4,5 bodu u 7letých dětí a klesalo až na 2,14 bodu u 11letých dětí s ADHD. V kontrolním souboru bylo cerebelární skóre nízké již u 7letých (1,57 bodu) a zůstávalo v podstatě stabilní napříč věkovými skupinami (1,43 bodu u 11letých).

1.1.1.13. Mozečkové příznaky a skóre symptomů ADHD dle hodnocení rodiči

Signifikantní korelace mezi skóre mozečkových příznaků a celkovým skóre příznaků ADHD ($\rho = 0,41$, $p < 0,05$) a obou subškál (škála nepozornosti (Inattentive, IA; $\rho = 0,42$, $p < 0,05$; škála hyperaktivity-impulzivity (Hyperactive-impulsive, HI; $\rho = 0,42$, $p < 0,05$) byly zjištěny při analýze celkového souboru. U kontrol korelovalo skóre mozečkových symptomů s celkovým skóre příznaků ADHD ($\rho = 0,26$, $p < 0,05$) a skóre hyperaktivity-impulzivity ($\rho = 0,26$, $p < 0,05$). Ve skupině ADHD nebyly pomocí Spearmanovy korelační analýzy zjištěny signifikantní vztahy s mozečkovým skóre. Nicméně, jak ukazuje tabulka 5 v regresní analýze, vzestup cerebelárních symptomů predikoval vzestup skóre hyperaktivity-impulzivity ve skupině ADHD stejně jako u kontrol a při analýze

celého souboru (po korekci na vliv věku a skupiny). Po Bonferroniho korekci zůstaly výsledky signifikantní pro kontroly a celkový soubor (tab 5).

Tabulka 5: Regresní analýza vlivu třetí odmocniny mozečkového skóre na symptomy ADHD a výkon v CPT

Test/škála	ADHD (n=62)		TD (n=62)		Total (n=124)	
	cft	p	cft	P	cft	p
CSI-4						
CSI-4 ADHD	5.65	0.0879	9.09	0.0040**	7.05	0.0017**
CSI-4 IA	6.00	0.0686	6.17	0.0276*	5.70	0.0074**
CSI-4 HI	6.80	0.0263*	9.43	0.0058**	8.07	<0.001***
CSI-4 ODD	2.92	0.3420	2.62	0.2384	3.12	0.0952
CPT-II v.5						
Omissions	13.56	0.0319*	0.19	0.8044	7.12	0.0235*
Commissions	2.03	0.449	0.58	0.8147	1.47	0.4112
HitRT	3.94	0.1822	1.88	0.4058	2.69	0.1406
HitSE	5.64	0.0225*	2.15	0.0937	3.64	0.0079**
VarSE	5.02	0.0218*	3.50	0.0253*	3.84	0.0041**
DPrime	2.45	0.3255	-2.12	0.3235	0.37	0.8174
Beta	4.63	0.0846	-0.17	0.8949	2.28	0.1202
Perseverations	0.16	0.9691	1.28	0.0890	1.06	0.6077
HitRTBlock	2.78	0.2799	4.91	0.0055**	3.58	0.0196*
HitSEBlock	5.44	0.0187*	5.42	0.0118*	4.79	0.0027**
HitRTIsi	3.05	0.3815	-1.95	0.1942	0.57	0.7608
HitSEIsi	5.25	0.0407*	-0.44	0.7645	2.27	0.1191

*Poznámka: cft=efekt vzestupu třetí odmocniny mozečkového skóre o 1 na hodnotu T-skóru behaviorálního markeru. Signifikance: *p < .05; **p < .01; ***p < .001.*

1.1.1.14. Mozečkové příznaky a výkon v CPT-II v.5

Spearmanova korelační analýza odhalila signifikantní vztahy mezi skóre cerebelárních symptomů a variability reakčního času, jak u dětí s ADHD (Hit-SE, $\rho = 0,35$, $p < 0,01$; Var-SE, $\rho = 0,31$, $p < 0,05$) tak ve skupině typicky se vyvíjejících dětí (Hit-SE $\rho = 0,25$, $p < 0,05$; Var-SE $\rho = 0,32$, $p < 0,05$). Navíc ve skupině ADHD mozečkové skóre korelovalo s omission errors ($\rho = 0,28$, $p < 0,05$). U kontrol byla zjištěna pozitivní korelace mezi mozečkovými příznaky a růstem reakční doby s trváním testu (Hit-RT-Block, $\rho = 0,28$, $p < 0,05$) a růstem její variability s trváním testu (Hit-SE-Block, $\rho = 0,37$, $p < 0,01$). Tabulka 5 ukazuje regresní koeficienty které odhadují efekt vzestupu třetí odmocniny ICARS o 1 bod na každou z uvedených behaviorálních proměnných. Nejvíce konzistentní je vliv na variabilitu reakční doby (Hit-SE) a její růst s trváním testu (Hit-SE-Block). Tyto vztahy platily jak ve skupině ADHD, tak i kontrol (po korekci pro věk) i při analýze celkového souboru (při korekci pro efekt věku a skupiny). Navíc, ve skupině ADHD, vzestup mozečkového skóre signifikantně predikoval vzestup variability směrodatné odchylky reakčního času (Var-SE) a vzestup směrodatné odchylky reakčního času se změnou intervalu mezi stimuly (Hit-SE-ISI). Největší efekt měl vzestup mozečkových příznaků na omission errors ve skupině ADHD, tento vztah nebyl zachycen u kontrol (tab 5). Vzestup skóre mozečkových příznaků mělo signifikantně rozdílný vliv ve skupině ADHD ve srovnání s kontrolami u proměnné omission errors ($p = 0,025$), u Hit-ISI byl naznačen trend ($p = 0,064$).

1.1.1.15. Mozečkové příznaky, vizuoprostorový výkon a paměť

Obě fáze testu pomocí Reyovy komplexní figury byly v signifikantním vztahu se skóre mozečkových symptomů (Kopie $\rho = -0,26$, $p = 0,0029$; Reprodukce $\rho = -0,42$, $p < 0,01$) při analýze celého souboru. Separátní analýza skupin ukázala naznačený negativní trend ve skupině ADHD pro Reprodukci ($\rho = -0,22$, $p = 0,0895$) zatímco ve skupině kontrol byl tento vztah signifikantní ($\rho = -0,38$, $p = 0,0025$). Výkon v testu RCF byl v negativním vztahu s věkem, ve skupině ADHD ($\rho = -0,27$, $p = 0,0367$) a v rámci analýzy celého souboru ($\rho = -0,21$, $p = 0,0176$) ale jen pro fázi reprodukce figury. V regresní analýze byl prokázán signifikantní efekt vzestupu třetí odmocniny mozečkových příznaků na zhoršení výkonu v kopii figury pro skupinu ADHD ($cft = -11,8284$, $p = 0,0351$) při kontrole na věk, a v rámci analýzy celého souboru při kontrole na efekt věku a skupiny ($cft = -6,7484$, $p = 0,0348$). Pro reprodukci byly signifikantní vztahy prokázány pro kontroly ($cft = -12,2111$, $p = 0,0052$) u skupiny ADHD byl naznačen trend ($cft = -10,1568$, $p = 0,0549$) při kontrole na vliv věku. V rámci analýzy celkového souboru s kontrolou na efekt věku a skupiny byl vztah signifikantní ($cft = -10,2705$, $p = 0,0025$).

1.1.1.16. Mozečkové příznaky, ADHD, porodní váha, gestační věk a porodní zátěž

Nezjistili jsme signifikantní rozdíly v porodní váze, gestačním věku mezi skupinami. Zahrnutí porodní váhy a gestačního věku do regresních modelů nezjistilo signifikantní vztahy mezi symptomy ADHD, proměnnými CPT-II a mozečkovými příznaky.

3.4.3 Balanční výkon a jeho vztahy

1.1.1.17. Balanční výkon a diagnóza ADHD

Děti s ADHD měly horší balanční výkon v laterolaterálním (LL) směru již od prvního měření. V anteroposteriorním (AP) směru byly rozdíly méně výrazné (viz hodnoty effect size v tab 6) a skupiny se začaly odlišovat až od čtvrtého měření (tab 6, grafy 2 a 4).

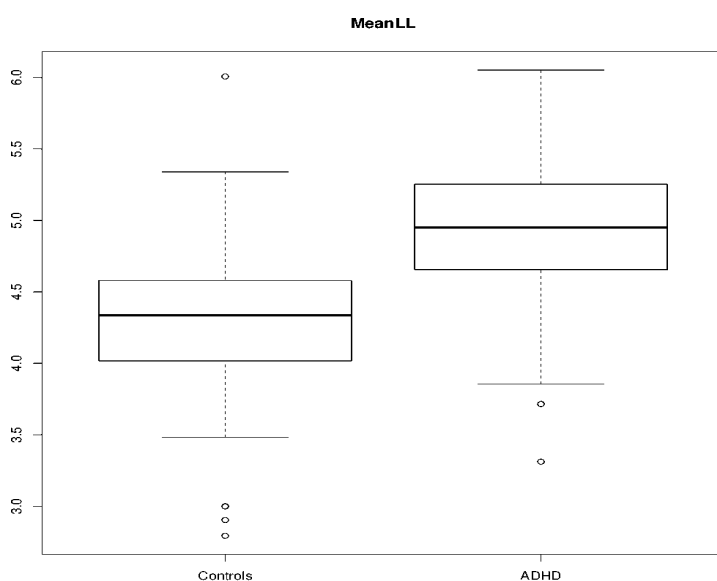
Analýzou v rámci sloučených balančních dat jsme získali dvě hlavní komponenty vysvětlující přes 75 % původní informace. První hlavní komponentu lze definovat jako třetí odmocninu aritmetického průměru všech hodnot balančních měření (LL a AP), vysvětluje 55 % původní informace a označili jsme ji MeanBal. Lze ji také definovat jako celkový balanční výkon. Z tabulky 6 je vidět, že děti s ADHD mají signifikantně ($p < 0,01$) větší hodnoty MeanBal ve srovnání s kontrolami.

Druhá hlavní komponenta, označená jako DiffBal vyjadřuje rozdíl průměru třetích odmocnin hodnot z LL a AP měření. Tabulka 6 ukazuje, že děti s ADHD měly vyšší hodnotu DiffBal než kontroly ($p = 0,0003$), zároveň z tabulky vidíme, že to vyplývá z výrazně vyšších rozdílů LL měření mezi skupinami ve srovnání s hodnotami AP. Dobře to ilustrují i grafy 6 a 8. Tato proměnná však nepřináší žádnou významnou informaci, proto jsme ji dále neanalyzovali.

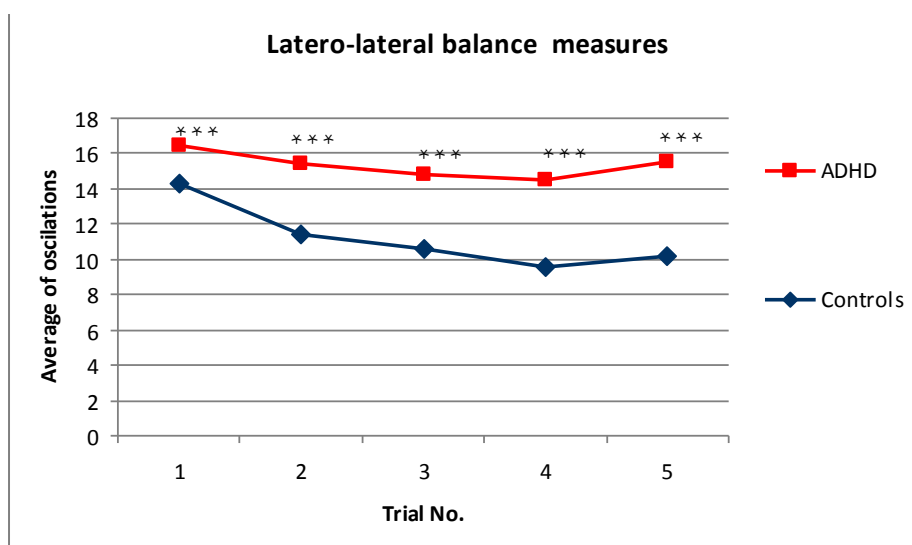
Vzhledem k odlišným průběhům měření v LL směru a AP směru, jsme provedli i separátní analýzu dat z obou směrů měření. V každém souboru dat (LL a AP) jsme získali dvě proměnné, jedna je opět definována jako třetí odmocnina aritmetického průměru všech hodnot balančních měření (MeanLL, MeanAP), druhá vyjadřuje trend hodnot balance v průběhu pěti měření, pro názornost jsme ji označili

UnimprLL resp. UnimprAP je definována jako kontrast mezi váženým průměrem prvních dvou měření a váženým průměrem posledních tří měření. Nízkou hodnotu této komponenty mají děti, které měly velkou hodnotu prvních měření a nízkou posledních měření. Tabulka 6 ukazuje, že skupina dětí s ADHD se od kontrol v hodnotách těchto proměnných výrazně lišila, tedy zlepšovaly se méně než kontroly.

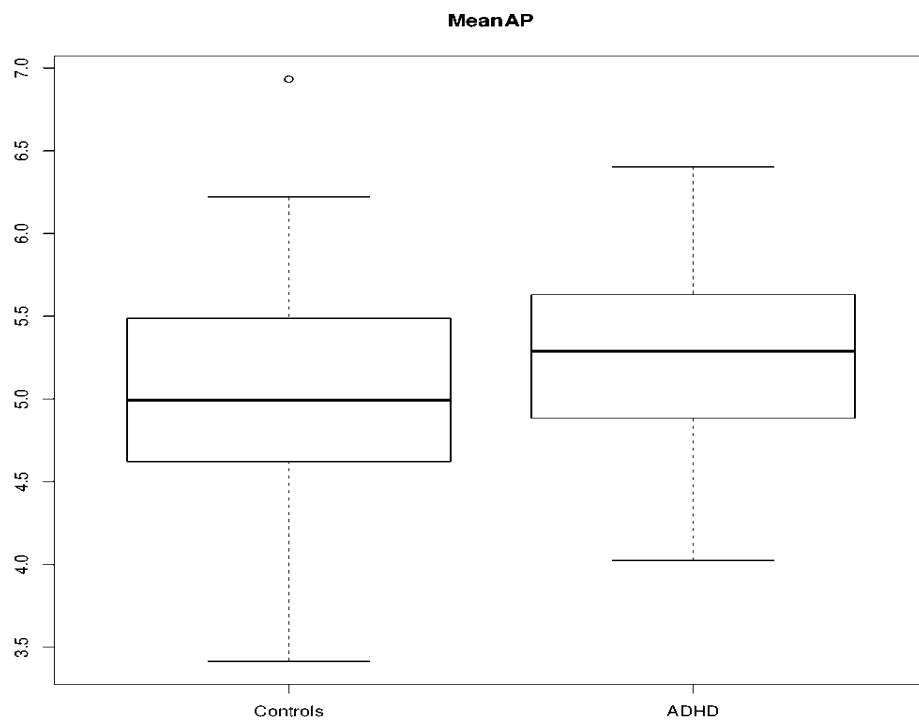
Graf 5 Porovnání průměru třetích odmocnin balančních hodnot v latero-laterálním směru



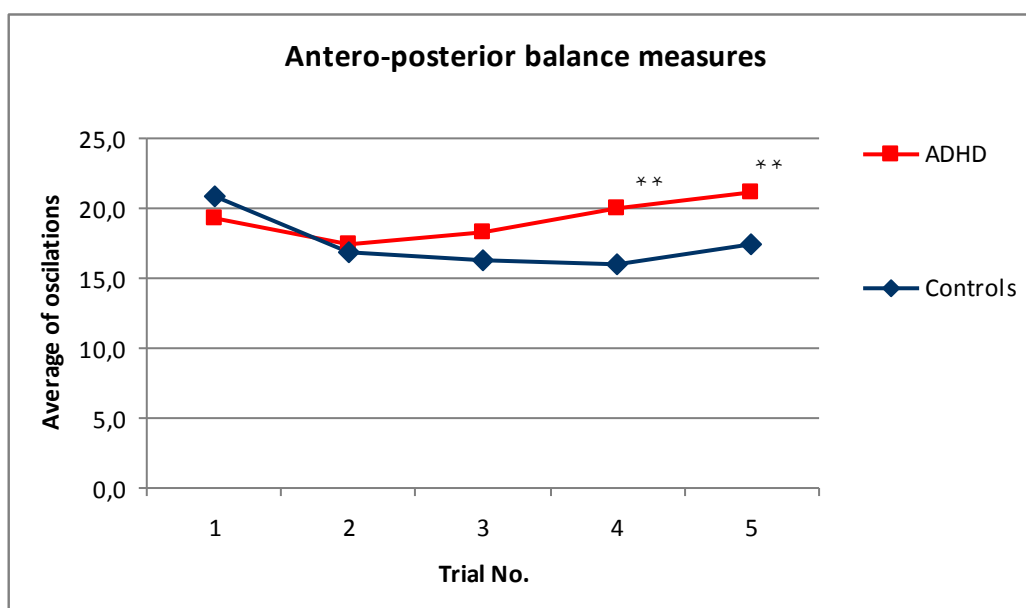
Graf 6 Vývoj balančního výkonu v průběhu pěti latero-laterálních měření u obou skupin



Graf 7 Porovnání průměru třetích odmocnin balančních hodnot v antero-posteriorním směru



Graf 8 Vývoj balančního výkonu v průběhu pěti antero-posteriorních měření u obou skupin



Tabulka 6 Porovnání skupin, část 2 - balanční výkon

Balanční výkon							
	ADHD (<i>n</i> =62)		TD (<i>n</i> =62)		t-test	Effect size	
	M	SD	M	SD	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>r</i>
Latero-laterální směr							
LL1	138.5	65.9	99.7	37.8	<0.001***	0.72	0.34
LL2	120.6	45.6	87.2	40.6	<0.001***	0.77	0.36
LL3	127.5	48.6	82.4	38.4	<0.001***	1.03	0.46
LL4	122.5	43.1	76.0	36.7	<0.001***	1.16	0.51
LL5	127.3	42.7	78.7	33.0	<0.001***	1.28	0.54
Antero-posteriorní směr							
AP1	149.6	54.8	154.0	63.3	0.6798	-0.07	-0.04
AP2	138.2	50.4	133.3	57.3	0.6165	0.09	0.05
AP3	144.7	51.3	127.1	58.0	0.0761.	0.32	0.16
AP4	156.8	53.8	126.7	59.2	0.0036**	0.53	0.26
AP5	163.2	61.0	131.2	55.6	0.0028**	0.55	0.27
Hlavní komponenty							
MeanBal	5.1	0.5	4.7	0.5	<0.001***	0.91	0.42
DiffBal	-0.3	0.5	-0.7	0.7	<0.001***	0.68	0.32
MeanLL	4.9	0.6	4.3	0.6	<0.001***	1.17	0.51
MeanAP	5.2	0.6	5.0	0.6	0.0396*	0.37	0.19
UnimprLL	-0.1	0.9	-0.5	0.8	0.0063**	0.50	0.24
UnimprAP	0.3	0.8	-0.3	0.9	<0.001***	0.67	0.32

3.4.3.1.1 *Vztah celkového balančního výkonu (MeanBal) a behaviorálních markerů*

ADHD

Zjistili jsme, že celkový balanční výkon má konzistentní vztah k proměnným popisujícím variabilitu reakcí v testu CPT-II (tab 7). Středně silné signifikantní korelace u obou skupin byly zjištěny se směrodatnou odchylkou reakčního času (Hit-SE), a variabilitou reakčního času (Var-SE) v testu CPT u obou skupin. U dětí s ADHD navíc s horší konzistencí reakce při změně intervalu mezi stimuly. Korelace se výrazně zesílí pokud je analyzován celý soubor. Zároveň je patrný vztah s Omission errors, ve skupině ADHD je však pouze naznačen trend. Korelace se symptomy ADHD byla zjištěna jen při použití většího počtu dat, tedy při analýze celého souboru.

V regresní analýze jsme zjistili, že zhoršení celkového balančního výkonu povede ke vzestupu proměnných popisujících stabilitu výkonu v CPT-II (Hit-SE, Var-SE) a to v obou skupinách (tab 8). U kontrol navíc vidíme, že se zhoší i jejich výkon s trváním testu (HitRTBlock, HitSEBlock). Tedy ty děti, které mají horší balanční výkon, jsou zároveň těmi, které se s postupem testu zpomalí, a budou reagovat inkonzistentně. Tento vztah je zvláště patrný při analýze celého sloučeného souboru s kontrolou pro vliv věku a skupiny. Při použití tohoto modelu se také ukázalo, že se zhoršujícím se celkovým balančním výkonem roste i skóre hyperaktivity impulzivity dle hodnocení rodiči.

Tabulka 7 Vztahy proměnné MeanBal a behaviorálních markerů ADHD

Vztahy celkového balančního výkonu						
	ADHD (<i>n</i> =62)		TD (<i>n</i> =62)		Total (<i>n</i> =124)	
	Rho	<i>P</i>	Rho	<i>P</i>	Rho	<i>P</i>
Věk	-0.16	0.2256	-0.32	0.0100*	-0.20	0.0291*
CSI-4 (T-score)						
ADHD Total	-0.02	0.8744	0.19	0.1332	0.32	<0.001***
IA	0.08	0.5531	0.14	0.2861	0.36	<0.001***
HI	0.17	0.1759	0.20	0.1191	0.39	<0.001***
ODD	0.04	0.7571	-0.05	0.6904	0.24	0.0080**
CPT-II (T-score)						
Omissions	0.22	0.0920.	0.28	0.0273*	0.48	<0.001***
Commissions	0.09	0.4991	0.02	0.8720	-0.05	0.5813
HitRT	0.20	0.1258	0.07	0.6118	0.36	<0.001***
HitSE	0.32	0.0111*	0.30	0.0191*	0.51	<0.001***
VarSE	0.31	0.0155*	0.36	0.0035**	0.51	<0.001***
DPrime	-0.02	0.9043	-0.11	0.3775	-0.07	0.4663
Beta	0.01	0.9169	-0.01	0.9591	0.31	<0.001***
Perseverations	0.21	0.1006	0.23	0.0722.	0.41	<0.001***
HitRTBlock	0.07	0.5970	0.28	0.0304*	0.24	0.0061**
HitSEBlock	0.11	0.4089	0.50	<0.001***	0.30	<0.001***
HitRTISI	0.13	0.3194	-0.01	0.9504	0.25	0.0043**
HitSEISI	0.28	0.0276*	0.12	0.3683	0.34	<0.001***

Tabulka 8 Vliv růstu komponenty MeanBal na behaviorální proměnné při kontrole pro vliv věku (ve skupinách) a věku a skupiny (při analýze celého souboru)

Vliv zhoršování celkového balančního výkonu						
	ADHD (n=62)		TD (n=62)		Total (n=124)	
	Cft	P	Cft	P	Cft	P
CSI-4 (T-score)						
ADHD Total	1.32	0.7000	5.61	0.1037	3.50	0.1456
IA	3.66	0.2817	2.75	0.3644	3.36	0.1369
HI	4.46	0.1592	7.18	0.0963	5.20	0.0306*
ODD	2.06	0.5145	0.70	0.7681	1.14	0.5640
CPT-II (Tscore)						
Omissions	8.06	0.2187	1.99	0.0123*	4.81	0.1479
Commissions	3.38	0.2180	1.35	0.6083	2.25	0.2305
HitRT	2.55	0.3995	1.31	0.5881	2.03	0.2906
HitSE	5.07	0.0461*	2.66	0.0505.	3.97	0.0057*
VarSE	4.12	0.0679.	4.05	0.0147*	4.26	0.0024*
DPrime	1.64	0.5193	-1.81	0.4281	-0.18	0.9159
Beta	1.82	0.5125	0.83	0.5514	1.26	0.4169
Perseverations	3.15	0.4564	1.25	0.1210	2.00	0.3552
HitRTBlock	2.11	0.4238	4.71	0.0129*	3.47	0.0319*
HitSEBlock	2.40	0.3196	7.18	0.0015**	5.01	0.0028*
HitRTISI	2.00	0.5746	0.26	0.8701	1.12	0.5659
HitSEISI	3.20	0.2269	2.13	0.1712	2.70	0.0774.

3.4.3.1.2 Vztah celkového balančního výkonu v LL směru (MeanLL) a behaviorálních markerů ADHD

Podobně jako při analýze všech sloučených měření (MeanBal) byl i při této separátní analýze celkový horší výkon v LL směru ve vztahu k proměnným popisujícím variabilitu reakčního času CPT-II (tab 9). Slabší až středně silné korelace byly zjištěny u obou skupin zvláště pro variabilitu reakčního času (Var-SE) a pro směrodatnou odchylku reakčního času (Hit-SE). Vztahy výrazně zesílily pokud byl analyzován celý sloučený soubor. Zde se také ukázal vztah s balančního výkonu s celkovým skóre symptomů ADHD a ODD dle hodnocení rodičů a zejména s jednotlivými subškálami pro nepozornost (IA) a hyperaktivitu-impulzivitu (HI).

V regresní analýze jsme zjistili, že zhoršení celkového balančního výkonu povede k vzestupu proměnných charakterizujících inkonzistenci reakcí v CPT-II (Hit-SE, Var-SE) a to v obou skupinách (tab 10). U kontrol navíc vidíme i souvislost s parametry popisujícími zpomalování reakcí a zvýšení inkonzistence s trváním testu (HitRTBlock, HitSEBlock). Tento vztah je zvláště patrný při analýze celého sloučeného souboru s kontrolou pro vliv věku a skupiny. Při použití tohoto modelu se také ukázalo, že se zhoršujícím se celkovým balančním výkonem roste i skóre hyperaktivity impulzivity dle hodnocení rodičů.

Tabulka 9 Vztahy komponenty MeanLL behaviorálních markerů ADHD

Vztah celkového balančního výkonu v latero-laterálním směru						
	ADHD (n=62)		TD (n=62)		Total (n=124)	
	Rho	P	Rho	P	Rho	P
Věk	-0.19	0.1477	-0.29	0.0243*	-0.17	0.0628.
CSI-4 (T-score)						
ADHD Total	-0.10	0.4593	0.22	0.0841.	0.38	<0.001***
IA	-0.04	0.7559	0.14	0.2764	0.40	<0.001***
HI	0.12	0.3675	0.20	0.1274	0.44	<0.001***
ODD	0.03	0.8398	-0.13	0.3006	0.26	0.0034**
CPT-II (T-score)						
Omissions	0.20	0.1117	0.20	0.1112	0.49	<0.001***
Commissions	0.14	0.2873	-0.00	0.9763	-0.06	0.5324
HitRT	0.06	0.6515	0.10	0.4598	0.38	<0.001***
HitSE	0.25	0.0500*	0.31	0.0131*	0.57	<0.001***
VarSE	0.28	0.0252*	0.41	<0.001***	0.57	<0.001***
DPrime	0.04	0.7366	-0.11	0.3741	-0.04	0.6804
Beta	-0.00	0.9747	-0.02	0.8519	0.34	<0.001***
Perseverations	0.19	0.1340	0.17	0.1768	0.42	<0.001***
HitRTBlock	0.05	0.7071	0.26	0.0423*	0.26	0.0033**
HitSEBlock	0.12	0.3663	0.45	<0.001***	0.31	<0.001***
HitRTISI	0.04	0.7822	-0.07	0.5848	0.25	0.0060**
HitSEISI	0.19	0.1333	0.06	0.6479	0.34	<0.001***

Tabulka 10 Vliv růstu komponenty MeanLL na behaviorální proměnné při kontrole pro vliv věku (ve skupinách) a věku a skupiny (při analýze celého souboru)

Vliv zhoršování celkového balančního výkonu v latero-laterálním směru						
	ADHD (<i>n</i> =62)		TD (<i>n</i> =62)		Total (<i>n</i> =124)	
	Cft	<i>P</i>	Cft	<i>P</i>	Cft	<i>P</i>
CSI-4 (T-score)						
ADHD Total	-0.64	0.8302	5.07	0.0852.	2.25	0.2805
IA	0.96	0.7474	2.97	0.2520	2.04	0.2957
HI	2.43	0.3803	5.71	0.0725.	3.99	0.0555.
ODD	1.13	0.6810	-2.08	0.3048	-0.61	0.7197
CPT-II (T-score)						
Omissions	5.33	0.3503	0.53	0.4496	2.78	0.3349
Commissions	3.71	0.1181	0.10	0.9644	1.84	0.2563
HitRT	1.03	0.6972	2.37	0.2483	1.75	0.2929
HitSE	3.97	0.0731.	2.66	0.0220*	3.37	0.0067**
VarSE	4.07	0.0372*	3.97	0.0049**	4.13	0.0006***
DPrime	1.83	0.4098	-2.10	0.2830	-0.20	0.8901
Beta	0.83	0.7306	-0.24	0.8425	0.26	0.8474
Perseverations	2.34	0.5246	1.22	0.0760.	1.64	0.3795
HitRTBlock	1.16	0.6151	4.15	0.0105*	2.70	0.0540.
HitSEBlock	2.35	0.2614	7.50	<0.001***	4.59	0.0015**
HitRTISI	0.62	0.8410	-0.36	0.7964	0.12	0.9433
HitSEISI	2.57	0.2649	0.80	0.5516	1.71	0.1955

3.4.3.1.3 *Vztah celkového balančního výkonu v AP směru (MeanAP) a*

behaviorálních markerů ADHD

Při separátní korelační analýze balančního výkonu v AP směru a proměnných v CPT-II, jsme našli pouze slabší vztah s parametrem HiSEISI, který označuje růst směrodatné odchylky reakčního času v souvislosti se změnou intervalu mezi podněty, u skupiny ADHD (tab 11). Při analýze sloučeného souboru vystoupily více do popředí vztahy mezi balančním výkonem a parametry inkonzistence reakcí v CPT-II (Hit-SE, VarSE), ale také s parametry ukazujícími zpomalení reakcí v průběhu testu (HitRtBlock) a celkově pomalejší reakcí na podněty (HitRT). S tím souvisí i zjištěný vztah mezi balančním výkonem a opatrnějším stylem řešení testu CPT-II, kdy testovaný preferuje vyhnout se commission errors, tedy unáhlených reakcí na non-target a záměrně se zpomaluje (Beta). Dále jsme zjistili vztah proměnné MeanAP a zpomalení při změně intervalu mezi stimuly v CPT-II (HitRTISI) a omission errors, tedy chyb, kdy nestihne zareagovat na adekvátní podnět. U proměnné MeanAP se také ukázaly poměrně konzistentně vztahy s příznaky ADHD, a to jak v rámci celého souboru, kde byly korelace silné, ale také při analýze jednotlivých skupin (ačkoliv u ADHD skupiny byl naznačen pouze trend).

V regresní analýze jsme nezjistili, signifikantní vliv zhoršení AP balančního výkonu na vzestup markerů CPT-II, ani vzestup symptomů ADHD (tab 12). Lze si pouze všimnout trendů, které naznačují, že celkové zhoršení balance v AP směru může

vést k vzestupu proměnných popisujících inkonzistenci reakcí (HitSE, HitSEBlock) a také k zvýšení skóre hyperaktivity a impulzivity, dle hodnocení rodiči.

Tabulka 11 Vztahy komponenty MeanAP a behaviorálních markerů ADHD

Vliv zhoršování celkového balančního výkonu v antero-posteriorním směru						
	ADHD (n=62)		TD (n=62)		Total (n=124)	
	Rho	P	Rho	P	Rho	P
Věk	-0.06	0.6581	-0.18	0.1513	-0.13	0.1586
CSI-4 (T-score)						
ADHD Total	0.20	0.1188	0.31	0.0133*	0.41	<0.001***
IA	0.24	0.0594.	0.36	0.0038**	0.43	<0.001***
HI	0.25	0.0516.	0.30	0.0165*	0.42	<0.001***
ODD	0.27	0.0320*	0.16	0.2135	0.35	<0.001***
CPT-II (T-score)						
Omissions	0.14	0.2745	0.01	0.9597	0.27	0.0024**
Commissions	0.15	0.2536	0.04	0.7397	0.00	0.9938
HitRT	-0.07	0.5873	0.04	0.7523	0.24	0.0073**
HitSE	0.15	0.2372	0.18	0.1659	0.37	<0.001***
VarSE	0.21	0.0953	0.21	0.1033	0.38	<0.001***
DPrime	0.22	0.0835	-0.13	0.3109	0.05	0.6051
Beta	0.13	0.3058	0.00	0.9814	0.29	0.0013**
Perseverations	0.06	0.6339	0.23	0.0724.	0.27	0.0022**
HitRTBlock	0.06	0.6566	-0.00	0.9730	0.14	0.1310
HitSEBlock	-0.11	0.3899	0.14	0.2774	0.05	0.5790
HitRTISI	0.00	0.9713	0.03	0.8147	0.21	0.0192*
HitSEISI	0.25	0.0498*	-0.07	0.5754	0.25	0.0044**

Tabulka 12 Vliv růstu komponenty MeanAP na behaviorální proměnné při kontrole pro vliv věku (ve skupinách) a věku a skupiny (při analýze celého souboru)

Vliv zhoršování celkového balančního výkonu v antero-posteriorním směru						
	ADHD (<i>n</i> =62)		TD (<i>n</i> =62)		Total (<i>n</i> =124)	
	Cft	<i>P</i>	Cft	<i>P</i>	Cft	<i>P</i>
CSI-4 (T-score)						
ADHD Total	2.59	0.3794	2.35	0.3602	2.52	0.1869
IA	4.50	0.1229	0.79	0.7237	2.52	0.1610
HI	4.24	0.1198	2.50	0.3660	3.20	0.0954.
ODD	1.95	0.4740	2.32	0.1845	1.96	0.2106
CPT-II (T-score)						
Omissions	7.73	0.2333	1.79	0.0021**	3.73	0.1578
Commissions	1.37	0.5632	1.39	0.4716	1.29	0.3888
HitRT	2.79	0.2857	-0.34	0.8487	1.09	0.4759
HitSE	3.63	0.0994.	0.93	0.3597	2.17	0.0598.
VarSE	2.12	0.2795	1.47	0.2395	1.89	0.0949.
DPrime	0.65	0.7684	-0.42	0.8052	-0.06	0.9675
Beta	1.89	0.4307	1.08	0.2912	1.37	0.2645
Perseverations	2.38	0.5140	0.46	0.4471	1.14	0.5081
HitRTBlock	2.00	0.3787	2.07	0.1482	2.11	0.1026
HitSEBlock	1.25	0.5470	3.01	0.0799.	2.46	0.0679.
HitRTISI	2.36	0.4416	0.55	0.6421	1.32	0.3960
HitSEISI	2.23	0.3297	1.73	0.1315	1.96	0.1066

3.4.3.1.4 Vztah tendence balančního výkonu v průběhu měření v LL směru

(UnimprLL) a behaviorálních markerů ADHD

Druhou hlavní komponentu získanou při separátní analýze LL lze definovat jako míru průběžného nezlepšování a označili jsme ji UnimprLL. Pokud se vyšetřovaný vůbec nezlepšil bude její hodnota blízká 0. Při zlepšení bude její hodnota záporná. Při průběžném zhoršování bude hodnota vyšší. Ve skupině ADHD byly zjištěny signifikantní korelace s proměnnými omissions (opomenutí reakce), směrodatnou odchylku reakčního času (Hit-SE), opatrnějším stylem reakcí v CPT-II, (testovaný preferuje vyhnout se commission errors, tedy unáhlených reakcí na non-traget a záměrně se zpomaluje, Beta) a zpomalením reakce při změně intervalu mezi stimuly (HitRTISI) (tab 13) Ve skupině kontrol jsme našli vztah s impulzivními reakcemi (commissions) a růstem inkonzistence reakcí s trváním testu (HitSEBlock). Při analýze sloučeného souboru se ukázaly vztahy stejné vztahy jako ve skupině ADHD (Omissions, HitSE, Beta, HitRTISI). Dále jsme při analýze sloučeného souboru zjistili, že nezlepšování v balančním testu pozitivně koreluje se skóre hyperaktivity-impulzivity a celkovým skóre příznaků ADHD dle hodnocení rodičů (tab 13)

V regresní analýze jsme zjistili vztah mezi vzestupem UnimprLL a větší tendencí reagovat opatrněji v CPT-II (Beta) a zpomalením při změně intervalu mezi podněty (HitRTISI) (tab 14).

Tabulka 13 Vztahy komponenty UnimprLL a behaviorálních markerů ADHD

Vztahy nezlepšování balančního výkonu v latero-laterálním směru						
	ADHD (n=62)		TD (n=62)		Total (n=124)	
	Rho	P	Rho	P	Rho	P
Věk	-0.13	0.3177	-0.06	0.6228	-0.08	0.3842
CSI-4 (T-score)						
ADHD Total	0.02	0.8687	0.10	0.4379	0.19	0.0327*
IA	0.02	0.8958	0.01	0.9392	0.16	0.0703.
HI	0.04	0.7853	0.06	0.6409	0.19	0.0378*
ODD	0.04	0.7529	0.07	0.5694	0.17	0.0627.
CPT-II (T-score)						
Omissions	0.25	0.0464*	0.02	0.8740	0.24	0.0071**
Commissions	-0.08	0.5160	0.26	0.0411*	0.06	0.5374
HitRT	0.24	0.0578.	-0.10	0.4564	0.17	0.0588.
HitSE	0.26	0.0453*	-0.06	0.6390	0.22	0.0142*
VarSE	0.19	0.1350	0.02	0.8589	0.23	0.0100*
DPrime	0.15	0.2429	0.11	0.3734	0.14	0.1292
Beta	0.31	0.0132*	-0.02	0.8843	0.24	0.0075**
Perseverations	0.11	0.3891	0.09	0.4872	0.20	0.0260*
HitRTBlock	-0.09	0.4708	0.10	0.4454	0.05	0.5724
HitSEBlock	-0.15	0.2601	0.33	0.0098**	0.10	0.2719
HitRTISI	0.38	0.0026**	0.02	0.9021	0.27	0.0024**
HitSEISI	0.27	0.0330*	-0.15	0.2295	0.15	0.1004

Tabulka 14 Vliv růstu komponenty UnimprLL na behaviorální proměnné při kontrole pro vliv věku (ve skupinách) a věku a skupiny (při analýze celého souboru)

Vliv nezlepšování balančního výkonu v latero-laterálním směru						
	ADHD (n=62)		TD (n=62)		Total (n=124)	
	Cft	P	Cft	P	Cft	P
CSI-4 (T-score)						
ADHD Total	0.87	0.6427	1.42	0.4757	1.11	0.4090
IA	0.45	0.8113	0.07	0.9686	0.26	0.8375
HI	0.72	0.6821	1.86	0.3842	1.25	0.3569
ODD	0.13	0.9408	1.15	0.3946	0.62	0.5756
CPT-II (T-score)						
Omissions	5.14	0.1499	0.17	0.7152	2.86	0.1243
Commissions	-0.49	0.7455	2.88	0.0513.	1.08	0.3057
HitRT	2.76	0.0933.	-1.41	0.3063	0.82	0.4442
HitSE	2.05	0.1427	-0.80	0.3071	0.72	0.3769
VarSE	1.34	0.2834	-0.28	0.7775	0.58	0.4716
DPrime	2.07	0.1348	1.54	0.2371	1.83	0.0528.
Beta	3.00	0.0447*	0.29	0.7168	1.75	0.0420*
Perseverations	0.26	0.9111	0.39	0.4005	0.33	0.7837
HitRTBlock	-0.74	0.6092	1.16	0.2962	0.13	0.8862
HitSEBlock	-1.87	0.1547	3.45	0.0084**	0.57	0.5497
HitRTISI	4.69	0.0138*	-0.00	0.9989	2.52	0.0198*
HitSEISI	2.42	0.0934.	-0.80	0.3679	0.92	0.2818

3.4.3.1.5 Vztah tendence balančního výkonu v průběhu měření v AP směru

(UnimprAP) a behaviorálních markerů ADHD

Zjistili jsme, že průběžné nezlepšování v balančním testu při AP směru signifikantně koreluje s variabilitou reakčního času při změně intervalu mezi podněty (ISI) v CPT-II (HitSEISI) ve skupině ADHD (tab 15). Při analýze celého souboru se ukázaly vztahy s proměnnými které popisují celkovou variabilitu výkonu (HitSE,VarSE), a její růst při změně ISI (HiSEISI), celkově pomalejším reakčním časem (HiRT) a jeho zpomalením při změně ISI (HitRTISI), dále s omission errors, opatrnějším stylem reakcí (Beta) a tendencí ke stereotypním reakcím (Perseverations). Dále jsme zjistili korelace mezi touto balanční proměnnou a symptomy ADHD, jak celkovými tak specifickými subskóry pro nepozornost (IA) a hyperaktivitu a impulzivitu (HI) a to jak při analýze v rámci skupin tak i celého souboru. Stejně tak se ukázaly vztahy se symptomy poruchy opozičního vzdoru (ODD).

V regresní analýze (tab 16) jsme zjistili vztah mezi vzestupem UnimprAP a vyšší variabilitou reakčního času (VarSE) a to jak při separátní analýze skupiny ADHD s kontrolou pro vliv věku, tak v rámci celého souboru s kontrolou na efekt věku a skupiny. Při analýze skupiny ADHD byl navíc zjištěn vztah k vzestupu inkonzistence reakčního času při změně ISI. Vzestup UnimprAP také predikoval růst celkového skóre symptomů ADHD a skóre jednotlivých subškál (IA,HI), stejně jako vzestup symptomů poruchy opozičního vzdoru (ODD) (tab 16).

Tabulka 15 Vztahy komponenty UnimprAP a behaviorálních markerů ADHD

Vztahy nezlepšování balančního výkonu v antero-posteriorním směru						
	ADHD (n=62)		TD (n=62)		Total (n=124)	
	Rho	P	Rho	P	Rho	P
Věk	-0.06	0.6581	-0.18	0.1513	-0.13	0.1586
CSI-4 (T-score)						
ADHD Total	0.20	0.1188	0.31	0.0133*	0.41	<0.001***
IA	0.24	0.0498*	0.36	0.0038**	0.43	<0.001***
HI	0.25	0.0499*	0.30	0.0165*	0.42	<0.001***
ODD	0.27	0.0320*	0.16	0.2135	0.35	<0.001***
CPT-II (T-score)						
Omissions	0.14	0.2745	0.01	0.9597	0.27	0.0024**
Commissions	0.15	0.2536	0.04	0.7397	0.00	0.9938
HitRT	-0.07	0.5873	0.04	0.7523	0.24	0.0073**
HitSE	0.15	0.2372	0.18	0.1659	0.37	<0.001***
VarSE	0.21	0.0953.	0.21	0.1033	0.38	<0.001***
DPrime	0.22	0.0835.	-0.13	0.3109	0.05	0.6051
Beta	0.13	0.3058	0.00	0.9814	0.29	0.0013**
Perseverations	0.06	0.6339	0.23	0.0724.	0.27	0.0022**
HitRTBlock	0.06	0.6566	-0.00	0.9730	0.14	0.1310
HitSEBlock	-0.11	0.3899	0.14	0.2774	0.05	0.5790
HitRTISI	0.00	0.9713	0.03	0.8147	0.21	0.0192*
HitSEISI	0.25	0.0498*	-0.07	0.5754	0.25	0.0044**

Tabulka 16 Vliv růstu komponenty UnimprAP na behaviorální proměnné při kontrole pro vliv věku (ve skupinách) a věku a skupiny (při analýze celého souboru)

Vliv nezlepšování balančního výkonu v antero-posteriorním směru						
	ADHD (<i>n</i> =62)		TD (<i>n</i> =62)		Total (<i>n</i> =124)	
	Cft	<i>P</i>	Cft	<i>P</i>	Cft	<i>P</i>
CSI-4 (T-score)						
ADHD Total	3.39	0.0828.	5.70	0.0023**	4.34	0.0006***
IA	4.66	0.0154*	4.20	0.0039**	4.43	0.0002***
HI	3.97	0.0280*	5.14	0.0044**	4.62	0.0003***
ODD	4.56	0.0101*	2.55	0.0270*	3.40	0.0010**
CPT-II (T-score)						
Omissions	3.67	0.3333	-0.10	0.8087	1.52	0.3945
Commissions	1.97	0.2123	0.50	0.6982	1.13	0.2599
HitRT	-0.29	0.8684	0.21	0.8636	0.00	0.9999
HitSE	1.94	0.1914	0.45	0.5116	1.11	0.1522
VarSE	2.66	0.0403*	0.62	0.4589	1.54	0.0417*
DPrime	2.47	0.0907.	-0.55	0.6266	0.75	0.4091
Beta	1.64	0.3051	0.23	0.7391	0.84	0.3106
Perseverations	0.78	0.7491	0.53	0.1831	0.61	0.5964
HitRTBlock	1.27	0.4047	-0.47	0.6223	0.31	0.7254
HitSEBlock	-0.44	0.7519	1.17	0.3160	0.50	0.5805
HitRTISI	0.03	0.9901	0.17	0.8308	0.10	0.9218
HitSEISI	3.59	0.0172*	-0.63	0.4159	1.22	0.1347

3.4.4 Vztah balačnického výkonu mozečkových symptomů a vizuoprostorových a paměťových funkcí

Signifikantní negativní slabé korelace mezi skóre v testu komplexní figury a výkony v balančních testech byl zjištěn při analýze celého souboru s výjimkou proměnné UnimprLL (tab 17). Konzistentní negativní korelace jsme našli mezi cerebelárními symptomy a fází reprodukce v testu Reyovy figury.

Regresní analýzou jsme zjistili, že vzestup skóre mozečkových příznaků jasně predikoval zhoršení výkonu v reprodukci Reyovy figury. Pouze naznačené trendy jsme pro vliv balančních proměnných na výkon testu komplexní figury (tab 18). Konkrétně vzestup proměnných MeanLL a UnimprAP predikoval horší výkon v kopii figury.

Tabulka 17 Vztahy proměnných balančního výkonu, mozečkových symptomů a výsledku testu Reyovy komplexní figury

<i>Proměnná</i>	<i>ROCFT</i>	<i>ADHD (n=62)</i>		<i>TD (n=62)</i>		<i>Total (n=124)</i>	
		Rho	P	Rho	P	Rho	P
<i>ICARS</i>	Kopie	-0.17	0.193	-0.18	0.167	-0.26	0.0029 **
	Reprodukce	-0.22	0.0895 .	-0.38	0.0025 **	-0.42	<0.001 ***
<i>MeanBal</i>	Kopie	-0.05	0.6741	-0.07	0.5660	-0.18	0.0489*
	Reprodukce	-0.12	0.3709	-0.07	0.5942	-0.25	0.0047**
<i>MeanLL</i>	Kopie	-0.13	0.3274	-0.05	0.6936	-0.25	0.0057**
	Reprodukce	-0.15	0.2478	-0.18	0.1583	-0.35	<0.001 ***
<i>MeanAP</i>	Kopie	-0.13	0.3291	-0.07	0.6119	-0.18	0.0456*
	Reprodukce	-0.11	0.3781	0.04	0.7645	-0.18	0.0449*
<i>UnimprLL</i>	Kopie	0.05	0.7231	0.05	0.7256	-0.03	0.7489
	Reprodukce	-0.11	0.4138	0.06	0.6584	-0.11	0.2084
<i>UnimprAP</i>	Kopie	-0.13	0.3291	-0.07	0.6119	-0.18	0.0456*
	Reprodukce	-0.11	0.3781	0.04	0.7645	-0.18	0.0449*

Tabulka 18 Vliv růstu balančních proměnných a skóre cerebelárních příznaků na výkon v testu komplexní figury při kontrole pro vliv věku (ve skupinách) a věku a skupiny (při analýze celého souboru)

<i>Proměnná</i>	<i>ROCFT</i>	<i>ADHD (n=62)</i>		<i>TD (n=62)</i>		<i>Total (n=124)</i>	
		Cft	<i>P</i>	Cft	<i>P</i>	Cft	<i>P</i>
ICARS	Kopie	-11.82	0.0351*	-3.33	0.2946	-6.74	0.0348*
	Reprodukce	-10.15	0.0549.	-12.21	0.0052 **	-10.27	0.0025**
<i>MeanBal</i>	Kopie	-7.39	0.2034	-2.46	0.4692	-5.35	0.1125
	Reprodukce	-3.21	0.5586	-0.97	0.8398	-2.54	0.4854
MeanLL	Kopie	-8.96	0.0743.	-1.47	0.6148	-5.50	0.0587.
	Reprodukce	-4.09	0.3904	-3.00	0.4653	-3.82	0.2235
<i>MeanAP</i>	Kopie	-2.18	0.6650	-1.60	0.5254	-2.12	0.4313
	Reprodukce	-0.75	0.8742	1.17	0.7415	0.02	0.9938
<i>UnimprLL</i>	Kopie	3.04	0.3407	0.06	0.9755	1.68	0.3746
	Reprodukce	-1.74	0.5613	0.15	0.9553	-0.84	0.6819
UnimprAP	Kopie	-5.15	0.1235	-1.86	0.2681	-3.36	0.0624.
	Reprodukce	-2.46	0.4367	0.38	0.8735	-0.92	0.6349

3.4.5 Vztah balačního výkonu a skóre cerebelárních příznaků

Zjistili jsme, že skóre mozečkových příznaků bylo v silném vztahu s celkovým balančním výkonem jak v rámci analýzy skupin, tak celého souboru, s výjimkou pro MeanAP ve skupině kontrol (tab 19). Signifikantní korelace s proměnnými charakterizujícími nezlepšování v průběhu balančního vyšetření jsme zjistili v rámci analýzy celého souboru.

Tabulka 19 Vztahy proměnných balančního výkonu a skóre mozečkových příznaků

<i>Balanční proměnná</i>	ICARS					
	ADHD (<i>n</i> =62)		TD (<i>n</i> =62)		Total (<i>n</i> =124)	
	Rho	<i>P</i>	Rho	<i>P</i>	Rho	<i>P</i>
MeanBal	0.52	<0.001***	0.32	0.009**	0.54	<0.001***
MeanLL	0.50	<0.001***	0.49	<0.001***	0.63	<0,001***
MeanAP	0.27	0.0285*	0.12	0.3306	0.26	0.0034**
UnimprLL	0.09	0.4602	0.19	0.1302	0.17	0.049*
UnimprAP	0.11	0.3753	0.17	0.1801	0.31	<0.001***

3 . 5 D i s k u s e

Naše studie zkoumala výskyt cerebelárních příznaků a balančních problémů u dětí s ADHD a jejich vztah k symptomům ADHD a vybraným kognitivním parametrům jejichž odchylky jsou s touto poruchou spojovány.

3.5.1 Cerebelární symptomy

Zjistili jsme signifikantně vyšší výskyt mozečkových symptomů u dětí s ADHD v porovnání s typicky se vyvíjejícími (typically developing, TD) dětmi. Naše výsledky jsou konzistentní se současnou velkou studií u dětí a adolescentů s ADHD (Ferrin & Vance 2011). Její autoři našli významné rozdíly ve skóre neurological soft signs (NSS) včetně mozečkových symptomů mezi kontrolami a skupinou s ADHD, i pokud byly výsledky kontrolovány o vliv IQ a pohlaví. Dále identifikovali práh, kde skóre NSS spolehlivě diferencovalo mezi skupinami a mohlo by tedy sloužit jako pomůcka při klinické diagnostice (Ferrin & Vance 2011).

Dosud jedinou studií, která pracovala se stejnou škálou pro hodnocení ataxií (ICARS) jakou jsme použili v našem výzkumu, byla menší studie porovnávající známky cerebelární dysfunkce mezi dětmi s ADHD a dětmi s jasnou lézí mozečku (Buderath *et al.* 2009). Zjistili mnohem menší skóre ICARS (1,5, interval 0 – 10) ve srovnání s naší studií (3,17, interval 0 - 14). Tento rozdíl lze vysvětlit několika rozdíly v souborech. V naší studii jsme popsali negativní korelaci mezi věkem a cerebelárními symptomy u dětí s ADHD. Průměrné skóre ICARS bylo 4,5 u 7letých a klesalo na 2,13 u 11 letých. Zatímco průměrný věk našeho souboru byl 8,79, v porovnávané studii to bylo 12,3 let (Buderath *et al.* 2009). Vliv věku byl zjištěn i ve výše zmíněné studii (Ferrin & Vance 2011), kde nižší věk predikoval vyšší skóre. Dále, Budertah *et al.* zkoumali soubor pouze o 10 subjektech, což patrně nelze považovat za reprezentativní. Konečně, bylo zjištěno že metylfenidát zlepšuje motorické funkce, včetně rovnováhy, což je jedna z položek ve škále ICARS (Rubia *et al.* 2003; Leitner *et al.* 2007). Zatímco naprostá většina pacientů v našem souboru byla farmakonaivní a zbytek podstoupil dostatečný wash-out, v porovnávané studii byly děti léčeny methylyfenidátem i v průběhu studie (Buderath *et al.* 2009). Bez expozice medikamentům byly i děti ve shora diskutované velké australské studii, jejichž nálezy korespondují s našimi (Ferrin & Vance 2011).

V předchozí studii u dětí s kombinovaným subtypem ADHD bylo zjištěno, že strukturální cerebelární abnormality vysvětlovaly významné procento variability ve skóre symptomů nepozornosti, hyperaktivity a impulzivity, dle hodnocení rodiči (Bledsoe *et al.* 2011). V naší studii jsme ve skupině ADHD zachytili pouze trend směřující k signifikantnímu efektu pro symptomy nepozornosti ($p = 0,6$); nicméně vztah byl signifikantní ve skupině kontrol. Usuzujeme, že nepozornost

jakožto heterogenní funkce, je u ADHD podložena různorodým substrátem neurologických mechanismů s různým vlivem eventuální cerebelární dysfunkce. Proto mohou být její vztahy ve skupině s ADHD mnohem složitější, a analýza vztahu symptomů nepozornosti a cerebelárního skóre vyžaduje větší soubor. Správnost této úvahy jsme potvrdili zjištěním, že při analýze celého souboru jsme našli signifikantní středně silné korelace mezi skóre mozečkových symptomů a symptomy ADHD, jak pokud jde o celkové skóre, tak i pro dílčí subškály.

V kontrastu ke skóre nepozornosti vzestup cerebelárního skóre konzistentně predikoval vyšší závažnost hyperaktivity/impulzivity a to jak při analýze celého souboru, tak i v jednotlivých skupinách (ADHD, TD). Impulzivita byla tradičně považována za deficit inhibiční kontroly (Barkley 1997), nicméně nově jsou jako její substrát uvažovány i poruchy časování a řazení aktivit (Rubia *et al.* 2009; Valera *et al.* 2010). Tyto funkce vyžadují komplexní soubor příslušných regulačních mechanismů, rozložených do různých oblastí mozku, včetně prefrontálního a parietálního kortexu, předního cingula, suplementární motorické arey, dominantní roli zde hrají bazální ganglia a mozeček (Rubia *et al.* 2009).

Naše analýza neodhalila žádné vztahy cerebelárního skóre a poruchy opozičního vzdoru dle škály CSI-4, ať už v rámci analýzy skupin, nebo celého souboru. To by mohlo znamenat, že dysfunkce těch oblastí mozečku, které postihujeme škálou ICARS, jsou těsněji spjaty spíše s kognitivními než afektivními procesy..

Fakt, že jsme nenašli konzistentní vztah mezi cerebelárními symptomy a skóry nepozornosti resp. hyperaktivity/impulzivity ve skupině s ADHD, koresponduje s

výsledky australské studie, NSS u dětí adolescentů s ADHD (Ferrin & Vance 2011). Její autoři uzavírají, že subtilní neurologická dysfunkce, jež je zachytitelná klinickým neurologickým vyšetřením je spíše vztažena k jemnějším kognitivním parametrům ADHD detekovatelným neuropsychologickými testy, spíše než k doménám jádrových příznaků (Ferrin & Vance 2011). To odpovídá našim nálezům, že mozečkové příznaky korelují s několika proměnnými v CPT-II a to při analýze obou skupin. Nicméně, profil těchto vztahů se mezi skupinami v některých aspektech lišil.

Ve skupině bylo výrazně více proměnných vztaženo k mozečkovým symptomům. Signifikantní vztahy byly zjištěny s Omission errors (nezareagování na žádoucí podnět), parametry celkové inkonzistence reakcí (RT-SE, Var-SE) stejně jako zhoršování konzistence reakcí s trváním testu (HitSEBlock), a také vzestup inkonzistence při změně intervalu mezi stimuly (HitSEISI). Celkově tedy převažují proměnné popisující variabilitu reakčního času. To je konzistentní s nálezem z fMRI studie, kdy menší aktivita cerebella u dětí s ADHD korelovala s menší přesností výkonu v Go/No-Go testu (Durstun *et al.* 2007).

Bylo formulováno několik hypotéz vysvětlujících neurologickou podstatu variability reakčního času u jedinců s ADHD, zahrnují jako poruchy kortikálních tak subkortikálních struktur (Sergeant 2000; Halperin & Schulz 2006). Vyšší variabilita byla zjištěna u pacientů s lézí prefrontálního kortexu (Stuss 2003), bazálních ganglií (Spencer & Ivry 2005) a také cerebella (Spencer 2003). Ve funkční zobrazovací studii se ukázalo, že vyšší variabilita výkonu je u dětí s ADHD ve vztahu k aktivaci premotorických okruhů, zatímco u zdravých využití těchto

okruhů naopak korespondovalo s konzistentním výkonem (SIMMONDS *et al.* 2007). U dětí s ADHD došlo ke zlepšení konzistence výkonu při aktivaci prefrontálních oblastí (Suskauer *et al.* 2008). Prefrontální kůra, jejíž aktivace poukazuje na vědomou kontrolu reakcí se zapojuje při detekci selhávání. V případě Go/No-Go testu to je v případě, že vyšetřovanému se nedaří zastavit reakci při expozici neadekvátního stimulu. Automatická kontrola, jenž se vyvíjí procesem učení, je jednou z klíčových funkcí cerebella (Koziol & Lutz 2013). Význam asociativního učení a rozvoj automatické kontroly vedoucí ke konzistentnímu výkonu byl již u Go/No-Go testů popsán (Verbruggen & Logan 2008). Lze tedy uvažovat, že dysfunkce struktur CNS, významných pro učení povede k nevyrovnanému výkonu, protože se vzorce, které reakci řídí, nebudou optimalizovat (Verbruggen & Logan 2008).

Neuroanatomické studie odhalily přímé spojení mezi ventrálními a dorzálními částmi mozečkového nucleus dentatus a pre-motorickou a pre-supplementární motorickou oblastí frontální kůry (Dum 2002; Küper *et al.* 2011), tedy právě těch oblastí, které byly popsány jako významné pro stabilní výkon v Go/No-Go testech (Simmonds *et al.* 2007). Cerebelární deficit u dětí s ADHD tak může vést k poruše funkce premotorických okruhů a přispívat k inkonzistentnímu výkonu, jak jsme pozorovali v naší studii. S tím zároveň souvisí i náš další nález trendu ve vztahu skóre mozečkových příznaků a opatrnému stylu reakcí; preference přesnosti před rychlostí (Beta) je známkou vědomé kontroly zapojované jako kompenzatorní mechanismus při selhávání sensorimotorických okruhů (Simmonds *et al.* 2007). Vzestup mozečkového skóre predikoval vzestup proměnné Beta.

Náš náález, že skóre cerebelárních symptomů predikovalo vzestup inkonzistence reakční doby při změně intervalu mezi stimuly u dětí s ADHD, ale ne u kontrol, koresponduje se závěry nedávné zobrazovací studie (Durston *et al.* 2007). Největší rozdíl ve výkonu v Go/No-Go testu mezi pacienty s ADHD a kontrolami se projevil pokud se měnil časový rozestup mezi stimuly, zobrazovací paralelou tohoto zjištění byla nižší aktivita mozečku u jedinců s ADHD ve srovnání s kontrolami (Durston *et al.* 2007).

Zjistili jsme, že mozečkové příznaky byly ve vztahu se vzestupem omission errors ve skupině ADHD, ale ne u kontrol. Navíc, síla vztahu mezi těmito dvěma proměnnými se mezi skupinami signifikantně lišila, jak jsme zjistili při testu interakce mezi skupinami a třetí odmocninou ICARS. K vysvětlení tohoto vztahu je třeba shromáždit několik dalších výsledků. V korelační analýze jsme zjistili významný rozdíl ve vztahu omission errors a symptomů ADHD při porovnání skupin. U typicky se vyvíjejících dětí korelovaly omissions se skóre hyperaktivity-impulzivity, ale ne nepozornosti, zatímco u dětí s ADHD korelovaly s oběma clustry jádrových symptomů.

Dále, pokud se podíváme na korelace mezi proměnnými v testu CPT-II, ukáže se, že omission errors silně korelovaly ($\rho = 0,7$; $p < 0,05$) s opatrným stylem reakcí (Beta). Lze tedy usoudit, že omissions ve skupině kontrol připadají na vrub vědomé snahy vyhnout se impulzivní reakci. Naproti tomu ve skupině s ADHD, reflektují omissions navíc i projevy výrazné nepozornosti. Navrhujeme tedy vysvětlení, že porucha pozornosti se vyskytuje až od určité vyšší míry mozečkového postižení, které je u ADHD vyjádřeno vyšším skóre na škále ICARS,

zatímco hyperaktivita-impulzivita může být detekována již při méně závažném postižení cerebella.

Úloha mozečku v regulaci pozornosti byla diskutována u pacientů s definovanou lézí této struktury (Schmahmann & Sherman 1997). Navíc se ukázalo, že stimulace vermis cerebella pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace vedla ke zlepšení v testech pracovní paměti, ale také k redukci omission errors v Go/No-Go testu (Demirtas-Tatlidede *et al.* 2010). Typ pozornosti který zprostředkovává lze vyjádřit jako postupné generování očekávání senzorického podnětu, což je nezbytný předpoklad plynulého průběhu řady kognitivních procesů (Ghajar & Ivry 2009). V CPT-II je tento typ pozornosti naprosto klíčový. Pokud mozečková regulace funguje správně, může být nastavení pozornosti proaktivní, spíše než reaktivní, a výkon bude méně variabilní (Ghajar & Ivry 2009).

3.5.2 Balanční výkon

U skupiny s ADHD jsme prokázali výrazně horší schopnost udržet dynamickou rovnováhu, ve srovnání s typicky se vyvíjejícími dětmi. Nejen že děti s ADHD měly celkově vyšší amplitudu a to v obou směrech měření, ale také se v průběhu měření dokázaly méně zlepšovat. Balanční plošina zatím v žádné studii u ADHD použita nebyla, nicméně již několik výzkumů rovnováhy u dětí s touto poruchou provedeno bylo (Buderath *et al.* 2009; Ghanizadeh 2011; Konicarova *et al.* 2014). Při porovnání dětských pacientů s ADHD s dětmi s mozečkovou lézí se ukázaly sice menší, přesto evidentní potíže s udržením rovnováhy při dynamické posturografii (Buderath *et al.* 2009). Zkomplikování balačních zkoušek vyřazením některého z kontrolních systémů (například zraku), rozdílů mezi dětmi s ADHD a kontrolami

ještě zvýrazní (Buderath *et al.* 2009; Konicarova *et al.* 2014). V naší studii jsme prováděli balanční vyšetření v zátěži při použití nestabilní plošiny, což značně zvyšuje nároky na integraci informací a rychlou adaptaci. Rozdíly mezi skupinami byly proto značné.

Poruchy rovnováhy jsou také nalézány u dyslexie, nicméně se ukázal zajímavý fakt, že u dětí s komorbiditou ADHD a dyslexie byly poruchy spíše ve vztahu symptomům ADHD, než ke schopnosti čtení (Rochelle *et al.* 2008). Naproti tomu v nedávné studii u významného souboru 103 dětí nebylo zjištěno, že by symptomy ADHD predikovaly některé známky balančních obtíží, tento vztah byl však prokázán pro komorbidity jako je porucha opozičního vzdoru a úzkostné poruchy. Může být tedy horší balanční schopnost pacientů s ADHD v naší studii také připsána spíše komorbidní poruše opozičního vzdoru, která se vyskytovala u 56 % dětí v našem souboru?

V korelační analýze v rámci celkového souboru sice vyšel vztah mezi průměrným balančním výkonem (MeanBal) a skóre ODD, ale korelace s celkovým skóre ADHD a subškálami pro nepozornost a hyperaktivitu/impulzivitu byly silnější (ODD rho = 0,24, $p = 0,008$; ADHD total rho = 0,32, $p < 0,001$; IA rho = 0,36, $p < 0,001$; HI rho = 0,39, $p < 0,001$). Při separátní analýze proměnné celkový výkon v LL směru (MeanLL) byly výsledky korelační analýzy obdobné. V AP směru se však ukázal vztah s ODD i v rámci skupiny ADHD.

Regresní analýzou jsme zjistili, že horší balanční výkon konzistentně predikuje vzestup symptomů hyperaktivity-impulzivity, ale ne ODD s výjimkou proměnné UnimprAP, která značí nezlepšování se v AP směru. Tato proměnná ovšem zároveň

predikovala vzestup symptomů ADHD celkově i v subškálách. Naše výsledky tedy většinou poukazují na vztah balančního výkonu a symptomů ADHD (hyperaktivity-impulzivity), nicméně v menší míře na vztah s ODD také. Tento náš nálezkoresponduje s výsledky současné studie u souboru chlapců s ADHD, kdy byly nalezeny středně silné korelace balančních obtíží (dle vyšetření vybranými položkami klinické škály pro NSS, Physical and Neurological Examination for Soft Signs Scale - PANESS) jak se symptomy hyperaktivity-impulzivity, tak i s obtížemi s chováním dle Connersovy škály (Konícarová *et al.* 2014).

Zjištěný vztah mezi balančními obtížemi a symptomy ADHD, zejména hyperaktivity/impulzivity, včetně naznačených vztahů s obtížemi s chováním, v našem případě příznaků poruchy opozičního vzdoru, koresponduje s replikovanými nálezy strukturálních zobrazovacích studií u ADHD (Valera *et al.* 2007). Jak už jsme uvedli, nejčastější objemová odchylka je u ADHD nalézána v oblasti vermis, jehož zadní část zároveň patří do oblasti tzv. limbického cerebella, přední a střední část potom do neocerebella (Castellanos *et al.* 1996; Mostofsky *et al.* 1998; Mackie *et al.* 2007; Stoodley & Schmahmann 2010).

Vermis, který je centrálně uloženou součástí paleocerebella, se účastní na regulaci svalového napětí a ve spolupráci archicerebellem se podílí na regulaci rovnováhy. Dysfunkce v jedné z těchto cerebelárních oblastí se projeví balančními obtížemi (Winter 1995). Je tedy možné, že neurovývojové postižení vermis je společným podkladem poruch rovnováhy a behaviorálních obtíží (Rochelle *et al.* 2008). Zároveň mohou být abnormality vermis zodpovědné za symptomy ADHD, tak i za symptomy poruch chování, jak ukázala strukturální zobrazovací studie u dětí s komorbiditou ADHD a poruch chování. V této studii byly nalezeny změny v objemu

v zadním horním i dolním laloku vermis ve skupinách pacientů s ADHD (s komorbiditami i bez nich) ve srovnání se skupinou kontrol (Bussing *et al.* 2002).

Na vztah cerebelární dysfunkce a balančních obtíží ukazuje i korelace mezi typickou charakteristikou poruchy mozečku totiž poruchou motorického učení (Manto *et al.* 2011), která je v naší studii vyjádřena proměnnými UnimprLL a UnimprAP, a skóre cerebelárních příznaků. Tento vztah jsme zjistili při analýze celého souboru.

Zjistili jsme, že balanční obtíže souvisejí s několika parametry výkonu v testu CPT-II, jež je inhibiční verzí Go/No-Go testu (Huang-Pollock *et al.* 2012). V celkovém pohledu lze výsledky rozdělit na dvě části, podle typu balančních proměnných, jejichž vztah byl testován. První část zahrnuje analýzu vztahu celkového balančního výkonu, resp třetí odmocninou průměru amplitud veškerých měření (AP+LL resp. LL resp. AP), druhá část analýzu proměnných charakterizujících nezlepšování v průběhu měření v obou směrech (UnimprLL resp. UnimprAP).

Pokud jde o celkovou amplitudu výkyvů, pak nejvíce konzistentním nálezem se ukazuje vztah s variabilitou reakčního času. Variabilita reakčního času je nejvíce potvrzeným neuropsychologickým nálezem u ADHD (Vaurio *et al.* 2009). Je však třeba rozlišovat zda máme na mysli větší celkové rozpětí reakčních dob, připadající na vrub množině extrémně dlouhých reakčních časů při jinak celkově rychlém výkonu, nebo zda se jedná o celkovou různost reakčních dob v testu (Karalunas *et al.* 2012). V naší studii byl balanční výkon ve vztahu k oběma těmito proměnným (HitSE, VarSE).

První proměnná HiSE poukazuje na periodické poklesy pozornosti, při kterých

dojde k zaváhání v reakci. Neurobiologickým substrátem toho je podle současných hypotéz menší schopnost dětí s ADHD utlumit task-negative default mode network, která se tak spontánně propaguje a narušuje koherentní aktivitu pozornostní task-positive network (Sonuga-Barke & Castellanos 2007). V rozsáhlé recentní multicentrické studii resting state fMRI u dětí s ADHD, se ukázalo, že převaha symptomů nepozornosti v klinickém obrazu ADHD souvisí s poruchou konektivity v dorzolaterálním prefrontálním kortexu a cerebellu (Milham 2013). Je tedy možné usuzovat, že periodické poklesy pozornosti mohou souviset s neurovývojem poruchou cerebella a tedy korespondovat i s balančními problémy.

Druhá proměnná VarSE charakterizuje celkovou pestrost reakčních časů. Tento typ inkonzistence poukazuje spíše na poruchu senzorimotorické regulace (Manto *et al.* 2011). Senzorimotorická regulace má v mozku vztah především k pre-supplementární a supplementární motorické kůře, primární motorické kůře, bazálním gangliím ale také k mozečku (Hart *et al.* 2012). Při diferenciaci neurálního substrátu pro go-fázi a no-go fázi testu se ukázalo, že go-fáze v CPT má vztah k aktivaci levého primárního senzorimotorického kortexu, supplementární motorické oblasti (SMA) a cerebella (Mostofsky *et al.* 2003). Změny v aktivaci těchto oblastí byly potvrzeny v metaanalýze studií poruch senzorimotorického timingu u ADHD (Hart *et al.* 2012).

Souvislost mezi poruchou senzorimotorického časování vyjádřená v naší studii korelací mezi proměnnou VarSE a horším balančním výkonem by tak korespondovala s nálezy zobrazovacích studií a koncepcí poruch timingu u ADHD (Rubia *et al.* 2009; Valera *et al.* 2010).

Při analýze vztahů mezi markery výkonu v CPT-II a druhou skupinou balančních proměnných, které charakterizují nezlepšování v průběhu měření (UnimprLL resp. UnimprAP) jsme zjistili rozdíly mezi jednotlivými směry měření.

Nezlepšování v AP směru (UnimprAP) vykazuje konzistentní vztahy především se symptomy ADHD, ale i ODD. Zde je třeba uvést, že směry balančního měření nejsou zcela porovnatelné po stránce obtížnosti. Správný nástup na plošinu v AP směru musí být proveden pečlivěji a děti nemusí přesně zareagovat na instrukci vyšetřujícího. To pak značně zvyšuje náročnost testu, protože už na začátku se může dítě dostat do nevýhodné pozice, kterou pak musí kompenzovat. To by vysvětlovalo přesvědčivé korelace s klinickými symptomy.

V LL směru se opět ukázala korelace s variabilitou reakčního času (ovšem pouze proměnnou HitSE), navíc zde byl signifikantní vztah s poměrně výrazným markerem, kterým jsou omission errors. Tento nález ukáže svůj vnitřní smysl, pokud se podíváme na další korelace. UnimprLL totiž korelovala rovněž s opatrným stylem řešení testu, kdy se testovaný vědomě zpomalí, aby neudělal chybu z ukvapenosti (tedy commission error resp. zareagoval na neadekvátní podnět). Dále tato balanční proměnná korelovala s růstem inkonzistence reakce při změně intervalu mezi stimuly (HitSEISI) a konečně s impulzivitou. Souhrně řečeno, ty děti které se méně zlepšují v balančním testu jsou zároveň ty, které aby zvládly svou impulzivitu, musí se vědomě zpomalit (Beta), tím pádem občas nestihnou zareagovat na adekvátní podnět (omission error). Inkonzistence reakční doby se zvýrazní, pokud se zkrátí interval mezi stimuly, resp. test běží rychleji (HitSEISI), protože vědomá prefrontální kontrola při takové rychlosti testu je méně

účinná a dostává se do konfliktu se snahou mozku zapojit kontrolu automatickou. Nezlepšování v balančním testu tedy poměrně zřetelně ukazuje na poruchu automatizace výkonu. Automatizace se rozvíjí na základě vytváření interních modelů v cerebellu, jak už jsme uvedli výše (Wolpert *et al.* 1998; Koziol *et al.* 2010).

Je však třeba uvážit, že kromě cerebella i ostatní oblasti zapojené do automatické kontroly a rovněž spojované s impulzivitou a variabilitou reakčního času jsou u ADHD postiženy (Valera *et al.* 2007). S inhibičními (No-Go) fázemi jednoduché verze CPT, souvisí aktivace pre-supplementární motorické oblasti, a pokud je úloha ztížena, zapojuje se i pravý dorzolaterální prefrontální kortex, což reflektuje vyšší nároky na pracovní paměť (Mostofsky *et al.* 2003; Mostofsky & Simmonds 2008).

Náš nález bychom tedy mohli vysvětlit, že se u dětí s ADHD setkáváme s projevy duálního defektu. Jednak mají poruchy inhibičních mechanismů spojených s fronto-striatálními okruhy a proto čelí impulzivním reakcím, a navíc, díky cerebelární poruše hůře vytváří interní modely nutné pro postupný rozvoj automatické regulace (Ito 1993; Koziol & Lutz 2013).

Test Reyovy figury postihuje řadu funkcí relevantních k ADHD, včetně pozornosti, organizace, motorického plánování, učení, retence komplexních informací a vizuoprostorové konstrukční schopnosti (Seidman *et al.* 1995). Zjistili jsme, že děti s ADHD mají výrazně horší výsledky v obou fázích testu tedy kopie a reprodukce ($ES=0.73$, resp. $ES=0.88$). Při korelační analýze výkonu v testu a balančních proměnných jsme signifikantní korelace našli pouze při analýze celého souboru. V

regresní analýze jsme zjistili, že zhoršení celkového balančního výkonu v LL směru a nezlepšování v AP směru predikuje horší výsledek kopie Reyovy figury. Pro vztah cerebella a výkonu v testu Reyovy figury svědčí korelace mezi skóre mozečkových symptomů (ICARS) a oběma fázemi testu a také, že vzestup skóre ICARS velmi konzistentně predikoval horší výkon zejména při kopii figury. To je velmi zajímavý nálezn ve světle studie sledující vliv repetitivní transkraniální magnetické stimulace zaměřené na vermis cerebella u dospělých schizofreniků, kdy došlo k výraznému zlepšení právě v reprodukci Reyovy figury, nikoliv v její kopii (Demirtas-Tatlidede *et al.* 2010).

3 . 6 Z á v ě r

V předložené studii jsme se zabývali výskytem cerebelárních klinických symptomů a balančních schopností u dětí školního věku a vztahem těchto parametrů ke klinickým a neuropsychologickým korelátům ADHD.

1. Testovaná nulová hypotéza "Děti s ADHD se neliší ve výskytu klinických cerebelárních symptomů od typicky se vyvíjejících dětí" byla zamítnuta. U dětí s ADHD jsme zjistili významně vyšší skóre cerebelárních příznaků.
2. Testovaná nulová hypotéza "Děti s ADHD se neliší v balančním výkonu od typicky se vyvíjejících dětí" byla zamítnuta. Děti s ADHD měli významně horší výkon v balančních měřeních, s výjimkou prvních dvou měření v anteroposteriorním směru.
3. Testovaná nulová hypotéza "Cerebelární symptomy nemají vliv na závažnost

symptomů nepozornosti a hyperaktivity-impulzivity" byla zamítnuta. Vyšší skóre cerebelárních symptomů predikovalo vzestup symptomů hyperaktivity-impulzivity jak při analýze v rámci skupin, tak při testování v rámci celého souboru. Pro symptomy nepozornosti byla tato hypotéza zamítnuta pouze při analýze sloučeného souboru.

4. Testovaná nulová hypotéza "Balanční výkon nemá vliv na závažnost symptomů nepozornosti, hyperaktivity-impulzivity" byla zamítnuta. Horší balanční výkon predikoval vyšší skóre symptomů hyperaktivity-impulzivity při analýze celého souboru. Dále, nezlepšování balančního výkonu v průběhu testu v antero-posteriorním směru predikovalo vyšší skóre nepozornosti jak v rámci skupin, tak celého souboru.
5. Testovaná nulová hypotéza "Cerebelární symptomy nemají vliv na výkon v Go/No-Go testu" byla zamítnuta. Vyšší skóre cerebelárních příznaků predikovalo růst variability reakčního času (VarSE) jak ve skupinách tak při analýze sloučeného souboru. Dále, vyšší skóre cerebelárních příznaků predikovalo vzestup Omissions, HitSE, VarSE, HitSEBlock, HitSEISI u skupiny ADHD a při analýze celého souboru.
6. Testovaná nulová hypotéza "Balanční výkon nemá vliv na výkon v Go/No-Go testu" byla zamítnuta. Horší balanční výkon predikoval vyšší variabilitu reakčního času jak v rámci skupin, tak ve sloučeném souboru.
7. Testovaná nulová hypotéza "Cerebelární symptomy nemají vliv na vizuoprostorové funkce a paměťové funkce" byla zamítnuta. Vyšší skóre cerebelárních příznaků predikovalo horší výkon v kopii Reyovy figury ve skupině ADHD a při analýze celého souboru. Dále, vyšší skóre cerebelárních

příznaků predikovalo horší výkon v reprodukci Reyovy figury a to jak při analýze skupin tak v rámci analýzy celého souboru.

8. Testovaná nulová hypotéza "Balanční výkon nemá vliv na vizuoprostorové funkce a paměťové funkce" nebyla zamítnuta. Nezjistili jsme signifikantní vliv horšího balančního výkonu na žádnou z fází testu Reyovy figury. Pouze růst proměnných MeanLL a Unimpr AP naznačil trend k horšímu výkonu v kopii Reyovy figury při analýze celého souboru.
9. Testovaná nulová hypotéza "Mezi cerebelárními symptomy a balančním výkonem není vztah" byla zamítnuta. Cerebelární symptomy byly v signifikantním vztahu s celkovým balančním výkonem, dále výkonem v latero-laterálním směru a to v rámci skupin i při analýze celého souboru. Dále byla tato hypotéza zamítnuta pro celkový balanční výkon v antero-posteriorním směru při analýze ve skupině ADHD a při analýze celkového souboru. Rovněž byla nulová hypotéza zamítnuta pro proměnnou nezlepšování v obou směrech měření, při analýze celého souboru.

Předložená práce potvrzuje význam cerebella v patofyziologii ADHD a dále poukazuje na vztah motorických a kognitivních funkcí. Z vývojového hlediska se jedná o významné zjištění, protože se v souladu s dalšími autory (Piek 2004; Koziol *et al.* 2011) domníváme, že motorický systém v časných fázích vývoje vytváří rámec pro to, aby se rozvíjely i kognitivní schopnosti a tedy, že abnormality motorického vývoje v raném dětství, zakládají či alespoň predikují poruchy kognitivního vývoje v pozdějších letech (Piek *et al.* 2008). "Život je pohyb" řekl Aristoteles. Je-li myšlení život, je pohybem?

4 **Literatura**

1. Aarsen FKF, Van Dongen HRH, Paquier PFP, Van Mourik MM, & Catsman-Berrevoets CEC (2004). Long-term sequelae in children after cerebellar astrocytoma surgery., *Neurology* 62, 1311–1316.
2. Abikoff H, Hechtman L, Klein RG, Weiss G, Fleiss K, Etcovitch J, Cousins L, Greenfield B, Martin D, Pollack S (2004).. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43, 802-811.
3. Abikoff H, McGough J, Vitiello B, McCracken J, Davies M, Walkup J, Riddle M, Oatis M, Greenhill L, Skrobala A, March J, Gammon P, Robinson J, Lazell R, McMahon DJ, Ritz L (2005) RUPP ADHD/Anxiety Study Group. Sequential pharmacotherapy for children with comorbid attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44, 418-427.
4. Akkal D, Dum RP, & Strick PL (2007). Supplementary Motor Area and Presupplementary Motor Area: Targets of Basal Ganglia and Cerebellar Output, *Journal of Neuroscience* 27, 10659–10673.
5. Albin RL, Young AB, & Penney JB (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders., *Trends in Neurosciences* 12, 366–375.
6. Alexander GE, & Crutcher MD (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Elsevier *Trends in Neurosciences* 13, 266–271.
7. Alexander GE, & DeLong MR (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex, *Annual Review of Neuroscience* 9, 357-381.

8. Allen G, McColl R, Barnard H, Ringe WK, Fleckenstein J, & Cullum CM (2005). Magnetic resonance imaging of cerebellar-prefrontal and cerebellar-parietal functional connectivity, *NeuroImage* 28, 39–48.
9. Adler LA, Spencer TJ, Milton DR (2005). Long-term, open-label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an interim analysis, *J Clin Psychiatry* 66,:294-299..
10. Anderson CMC, Maas LCL, Frederick BDB, Bendor JTJ, Spencer TJJ, Livni EE, Lukas SES, Fischman AJA, Madras BKB, Renshaw PFP, & Kaufman MJM (2006). Cerebellar vermis involvement in cocaine-related behaviors., *Neuropsychopharmacology* 31, 1318–1326.
11. Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, & Buckner RL (2010). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network., *Neuron* 65, 550–562.
12. American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.)
13. Aron AR (2006). Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus, *Journal of Neuroscience* 26, 2424–2433.
14. Aron AR (2007). The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control, *The Neuroscientist* 13, 214–228.
15. Aron AR (2011). From Reactive to Proactive and Selective Control:Developing a Richer Model for StoppingInappropriate Responses. Elsevier Inc. *BPS* 69, 55–68.
16. Aron AR, & Verbruggen F (2008). Stop the presses: dissociating a selective from a

global mechanism for stopping., *Psychological science* 19, 1146–1153.

17. Aron AR, Monsell S, Sahakian BJ, & Robbins TW (2004). A componential analysis of task-switching deficits associated with lesions of left and right frontal cortex, *Brain* 127, 1561–1573.
18. Baier B, Karnath H-O, Dieterich M, Birklein F, Heinze C, & Müller NG (2010). Keeping memory clear and stable--the contribution of human basal ganglia and prefrontal cortex to working memory., *Journal of Neuroscience* 30, 9788–9792.
19. Ballanger B, van Eimeren T, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, Pellecchia G, Houle S, Poon YY, Lang AE, & Strafella AP (2009). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: Release your horses, *Annals of Neurology* 66, 817–824.
20. Balsters JH, Cussans E, Diedrichsen J, Phillips KA, Preuss TM, Rilling JK, & Ramnani N (2010). Evolution of the cerebellar cortex: The selective expansion of prefrontal-projecting cerebellar lobules. Elsevier Inc. *NeuroImage* 49, 2045–2052.
21. Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Janardhanan Santosh P, & Rothenberger A (2004). Nonstimulant medications in the treatment of ADHD, *European Child & Adolescent Psychiatry* 13, 103–116.
22. Banerjee TD, Middleton F, & Faraone SV (2007). Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder, *Acta Paediatrica* 96, 1269–1274.
23. Barber AD, Caffo BS, Pekar JJ, & Mostofsky SH (2013). Effects of Working Memory Demand on Neural Mechanisms of Motor Response Selection and Control, *Journal of Cognitive Neuroscience* 25, 1235–1248.
24. Barkley RA (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. American Psychological

Association *Psychological Bulletin* 121, 65-94.

25. Bayer HM, Lau B, & Glimcher PW (2007). Statistics of midbrain dopamine neuron spike trains in the awake primate., *Journal of Neurophysiology* 98, 1428–1439.
26. Becker EBE, & Stoodley CJ (2013). Autism spectrum disorder and the cerebellum., *International review of neurobiology* 113, 1–34.
27. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, & Castellanos FX (1998). Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: A morphometric MRI study, *Neurology* 50, 1087–1093.
28. Biederman J (2005). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Selective Overview, *Biological Psychiatry* 57, 1215–1220.
29. Biederman J (2012). An Examination of the Impact of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder on IQ: A Large Controlled Family-Based Analysis, *Canadian Journal of Psychiatry*, 1–10.
30. Biederman J, & Faraone SV (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder., *Lancet* 366, 237–248.
31. Biswal BB (2012). Resting state fMRI: A personal history. Elsevier Inc. *NeuroImage* 62, 938–944.
32. Bledsoe J, Semrud-Clikeman M, & Pliszka SR (2009). A magnetic resonance imaging study of the cerebellar vermis in chronically treated and treatment-naive children with attention-deficit/hyperactivity disorder combined type., *BPS* 65, 620–624.
33. Bledsoe JC, Semrud-Clikeman M, & Pliszka SR (2011). Neuroanatomical and Neuropsychological Correlates of the Cerebellum in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder–Combined Type. Elsevier Inc. *JAAC* 50, 593–601.

34. Bogacz R, Wagenmakers E-J, Forstmann BU, & Nieuwenhuis S (2010). The neural basis of the speed–accuracy tradeoff, *Trends in Neurosciences* 33, 10–16.
35. Bostan AC, & Strick PL (2010). The Cerebellum and Basal Ganglia are Interconnected, *Neuropsychology Review* 20, 261–270.
36. Bostan AC, Dum RP, & Strick PL (2010). The basal ganglia communicate with the cerebellum., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107, 8452–8456.
37. Bostan AC, Dum RP, & Strick PL (2013). Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia., *Trends in Cognitive Sciences* 17, 241–254.
38. Boulinguez P (2012). Proactive inhibitory control of response as the default state of executive control, 1–13.
39. Boulinguez P, Ballanger B, Granjon L, & Benraiss A (2009). Clinical Neurophysiology. International Federation of Clinical Neurophysiology *Clinical Neurophysiology* 120, 730–737.
40. Buckner RL (2013). Perspective. Elsevier Inc. *Neuron* 80, 807–815.
41. Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, & Yeo BTT (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity., *Journal of Neurophysiology* 106, 2322–2345
42. Buderath P, Gärtner K, Frings M, Christiansen H, Schoch B, Konczak J, Gizewski ER, Hebebrand J, & Timmann D (2009). Postural and gait performance in children with attention deficit/hyperactivity disorder, *Gait & Posture* 29, 249–254.
43. Bukstein OG (2010). Clinical practice guidelines for attention-deficit/hyperactivity disorder: a review., *Postgraduate medicine* 122, 69–77.
44. Bunge SA, Ochsner KN, Desmond JE, Glover GH, & Gabrieli JD (2001). Prefrontal

regions involved in keeping information in and out of mind., *Brain* 124, 2074–2086.

45. Bush G (2011). Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder., *Biological Psychiatry* 69, 1160–1167.
46. Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, Rosen BR, & Biederman J (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. Elsevier *BPS* 45, 1542–1552.
47. Bush G, Spencer TJ, Holmes J, & Shin LM (2008). Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task, *Archives of General Psychiatry*, 65, 102-114.
48. Bush G, Valera EM, & Seidman LJ (2005). Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review and Suggested Future Directions, *Biological Psychiatry* 57, 1273–1284.
49. Bussing R, Grudnik J, Mason D, Wasiak M, & Leonard C (2002). ADHD and conduct disorder: an MRI study in a community sample., *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 3, 216–220.
50. Carlson CL, & Mann M (2000). Attention-deficit/hyperactivity disorder, predominately inattentive subtype., *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 9, 499-510.
51. Castellanos FX, & Proal E (2012). Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal–striatal model, *Trends in Cognitive Sciences* 16, 17–26.

52. Castellanos FX, & Tannock R (2002). Neuroscience of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The Search for Endophenotypes., *Nature Reviews Neuroscience* 3, 617–628.
53. Castellanos FX, Kelly C, & Milham MP (2009). The restless brain: attention-deficit hyperactivity disorder, resting-state functional connectivity, and intrasubject variability., *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 54, 665–672.
54. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, & Walter JM (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am Med Assoc JAMA: the journal of the American Medical Association* 288, 1740–1748.
55. Castellanos FX, Sonuga-Barke EJS, Milham MP, & Tannock R (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction, *Trends in Cognitive Sciences* 10, 117–123.
56. Castellanos FXF, Giedd JNJ, Berquin PCP, Walter JMJ, Sharp WW, Tran TT, Vaituzis ACA, Blumenthal JDJ, Nelson JJ, Bastain TMT, Zijdenbos AA, Evans ACA, & Rapoport JLJ (2001). Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder., *Archives of General Psychiatry* 58, 289–295.
57. Castellanos FXF, Giedd JNJ, Marsh WLW, Hamburger SDS, Vaituzis ACA, Dickstein DPD, Sarfatti SES, Vauss YCY, Snell JWJ, Lange NN, Kaysen DD, Krain ALA, Ritchie GFG, Rajapakse JCJ, & Rapoport JLJ (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder., *Archives of General Psychiatry*

53, 607–616.

58. Charach A, Gajaria A, Skyba A, Chen S (2008). Documenting adherence to psychostimulants in children with ADHD. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 17, 131-136.
59. Charach A, Ickowicz A, Schachar R (2004). Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43, 559-567.
60. Chambers CD, Garavan H, & Bellgrove MA (2009). Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33, 631–646.
61. Chikazoe J, Jimura K, Hirose S, Yamashita KI, Miyashita Y, & Konishi S (2009). Preparation to Inhibit a Response Complements Response Inhibition during Performance of a Stop-Signal Task, *Journal of Neuroscience* 29, 15870–15877.
62. Cisek P, & Kalaska JF (2010). Neural Mechanisms for Interacting with a World Full of Action Choices, *Annual review of neuroscience* 33, 269–298.
63. Claffey MP, Sheldon S, Stinear CM, Verbruggen F, & Aron AR (2010). Having a goal to stop action is associated with advance control of specific motor representations, *Neuropsychologia* 48, 541–548.
64. Coghill D, & Seth S (2010). Do the diagnostic criteria for ADHD need to change? Comments on the preliminary proposals of the DSM-5 ADHD and Disruptive Behavior Disorders Committee, *European Child & Adolescent Psychiatry* 20, 75–81.
65. Coghill D, Soutullo C, d'Aubuisson C, Preuss U, Lindback T, Silverberg M, & Buitelaar J (2008). Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on the

patient and family: results from a European survey, *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2, 31.

66. Coghill DR, Hayward D, Rhodes SM, Grimmer C, & Matthews K (2013). A longitudinal examination of neuropsychological and clinical functioning in boys with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): improvements in executive functioning do not explain clinical improvement, *Psychological Medicine*, 1–13.
67. Como PG (2001). Neuropsychological function in Tourette syndrome., *Advances in neurology* 85, 103–111.
68. Conners CK (2004). Conners' Continuous Performance Test (CPT II): version 5 for Windows: technical guide and software manual. MHS, 170.
69. Conners CK. Parent Symptom Questionnaire. (1985) *Psychopharm Bull* 21, 816–822.
70. Connor DF (2002). Preschool attention deficit hyperactivity disorder: a review of prevalence, diagnosis, neurobiology, and stimulant treatment. *J Dev Behav Pediatr* 23,1-9.
71. Cools R, Clark L, Owen AM, & Robbins TW (2002). Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging., *Journal of Neuroscience* 22, 4563–4567.
72. Corbetta M, & Shulman GL (2002). Control of goal-directed and stimulus attention in the brain, *Nature Reviews Neuroscience* 3, 215–229.
73. Corbetta M, Patel G, & Shulman GL (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind., *Neuron* 58, 306–324.
74. Corominas M, Ramos-Quiroga JA, Ferrer M, Sáez-Francàs N, Palomar G, Bosch R, & Casas M (2012). Cortisol responses in children and adults with attention deficit

hyperactivity disorder (ADHD): a possible marker of inhibition deficits, *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 4, 63–75.

75. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, & Damasio AR (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient., *Science* 264, 1102–1105.
76. Daviss WB (2008). A Review of Co-Morbid Depression in Pediatric ADHD: Etiologies, Phenomenology, and Treatment, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 18, 565–571.
77. De Jong R, Coles MG, Logan GD, & Gratton G (1990). In search of the point of no return: the control of response processes., *Journal of experimental psychology. Human perception and performance* 16, 164–182.
78. Deco G, & Corbetta M (2011). The dynamical balance of the brain at rest., *The Neuroscientist* 17, 107–123.
79. Demirtas-Tatlidede A, Freitas C, Cromer JR, Safar L, Ongur D, Stone WS, Seidman LJ, Schmahmann JD, & Pascual-Leone A (2010). Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia, *Schizophrenia Research* 124, 91–100.
80. Dickstein SG, Bannon K, Xavier Castellanos F, & Milham MP (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 47, 1051–1062.
81. Dosenbach NUF, Fair DA, Cohen AL, Schlaggar BL, & Petersen SE (2008). A dual-networks architecture of top-down control, *Trends in Cognitive Sciences* 12, 99–105.
82. Dosenbach NUF, Fair DA, Miezin FM, Cohen AL, Wenger KK, Dosenbach RAT, Fox

- MD, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME, Schlaggar BL, & Petersen SE (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104, 11073–11078.
83. Douglas VI, & Peters KG (1979). Toward a Clearer Definition of the Attentional Deficit of Hyperactive Children, pp173–247. Springer US: Boston, MA.
 84. Doya K (2000). Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. Elsevier *Current Opinion in Neurobiology* 10, 732–739.
 85. Dum RP (2002). An Unfolded Map of the Cerebellar Dentate Nucleus and its Projections to the Cerebral Cortex, *Journal of Neurophysiology* 89, 634–639.
 86. Dum RP, & Strick PL (2003). An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex, *Journal of Neurophysiology*
 87. Duncan J (2010). The multiple-demand (MD) system of the primate brain: mental programs for intelligent behaviour. Elsevier Ltd *Trends in Cognitive Sciences* 14, 172–179.
 88. Durston S, Davidson MC, Mulder MJ, Spicer JA, Galvan A, Tottenham N, Scheres A, Xavier Castellanos F, van ENGELAND H, & CASEY BJ (2007). Neural and behavioral correlates of expectancy violations in attention-deficit hyperactivity disorder, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 48, 881–889.
 89. Durston S, Fossella JA, Casey BJ, Hulshoff Pol HE, Galvan A, Schnack HG, Steenhuis MP, Minderaa RB, Buitelaar JK, Kahn RS, & van Engeland H (2005). Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls, *Molecular Psychiatry* 10, 678–685.

90. Eagle DM, Bari A, & Robbins TW (2008). The neuropsychopharmacology of action inhibition: cross-species translation of the stop-signal and Go/No-Go tasks, *Psychopharmacology* 199, 439–456.
91. Ebner TJ, & Pasalar S (2008). Cerebellum Predicts the Future Motor State, *The Cerebellum* 7, 583–588.
92. Egeland J, & Kovalik-Gran I (2009). Validity of the Factor Structure of Conners' CPT, *Journal of Attention Disorders* 13, 347–357.
93. Eichele H, Eichele T, & Hammar Å (2010). Go/NoGo performance in boys with Tourette syndrome, *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence* 16, 162-168.
94. Elkins IJ, Malone S, Keyes M, Iacono WG, & McGue M (2011). The Impact of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder on Preadolescent Adjustment May Be Greater for Girls Than for Boys, *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology* 40, 532–545.
95. Ernst M, Kimes AS, London ED, Matochik JA, Eldreth D, Tata S, Contoreggi C, Leff M, & Bolla K (2003). Neural substrates of decision making in adults with attention deficit hyperactivity disorder., *American Journal of Psychiatry* 160, 1061–1070.
96. Faraone SV, & Mick E (2010). Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder., *The Psychiatric clinics of North America* 33, 159–180. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, & Sklar P (2005). Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Biological Psychiatry* 57, 1313–1323.
97. Fassbender C, Zhang H, Buzy WM, Cortes CR, Mizuiri D, Beckett L, & Schweitzer JB (2008). A lack of default network suppression is linked to increased distractibility

in ADHD, *Brain Research* 1273, 114–128.

98. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, De Girolamo G, Haro JM, Karam EG, Lara C, Lepine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Zaslavsky AM, & Jin R (2007). Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder, *The British Journal of Psychiatry* 190, 402–409.
99. Ferrin M, & Vance A (2011). Examination of neurological subtle signs in ADHD as a clinical tool for the diagnosis and their relationship to spatial working memory, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 53, 390–400.
100. Forstmann BU, Dutilh G, Brown S, Neumann J, Cramon von DY, Ridderinkhof KR, & Wagenmakers E-J (2008). Striatum and pre-SMA facilitate decision-making under time pressure., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105, 17538–17542.
101. Fox MD, & Raichle ME (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging, *Nature Reviews Neuroscience* 8, 700–711.
102. Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, Vincent JL, & Raichle ME (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems., *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103, 10046–10051.
103. Frank MJ (2006). Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making., *Neural Networks* 19, 1120–1136.
104. Frank MJ, Loughry B, & O'reilly RC (2001). Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: a computational model, *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 1, 137-160

105. Frick PJ, & Nigg JT (2012). Current Issues in the Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Oppositional Defiant Disorder, and Conduct Disorder, *Annual Review of Clinical Psychology* 8, 77–107.
106. Friedman NP, Miyake A, Young SE, DeFries JC, Corley RP, & Hewitt JK (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin., *Journal of Experimental Psychology: General* 137, 201–225.
107. Frodl T, & Skokauskas N (2011). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects, *Acta Psychiatrica Scandinavica* 125, 114–126.
108. Gadow KD, & Sprafkin JN (2002). Child symptom inventory 4: Screening and norms manual. Checkmate Plus, 179.
109. Gauggel S, Rieger M, & Feghoff T-A (2004). Inhibition of ongoing responses in patients with Parkinson's disease., *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 75, 539–544.
110. Ghajar J, & Ivry RB (2009). The Predictive Brain State: Asynchrony in Disorders of Attention?, *The Neuroscientist* 15, 232–242.
111. Ghanizadeh A (2011). Predictors of Postural Stability in Children With ADHD, *Journal of Attention Disorders* 15, 604–610.
112. Goerendt IK, Lawrence AD, & Brooks DJ (2004). Reward processing in health and Parkinson's disease: neural organization and reorganization, *Cerebral Cortex*
113. Goetz M, Schwabova J, Hlavka Z, Ptacek R, Zumrova A, Hort V, & Doyle R (2014). Cerebellar Symptoms Are Associated With Omission Errors and Variability of Response Time in Children With ADHD, *Journal of Attention Disorders* Published online before print January 10, 2014, doi: 10.1177/1087054713517745.

114. Goetz M, Surman CBH, Mlynarova E, & Krsek P (2012a). Status epilepticus associated with the administration of long-acting methylphenidate in a 7-year-old girl., *Journal of Clinical Psychopharmacology* 32, 300–302.
115. Goetz M, Yeh C-B, Ondrejka I, Akay A, Herczeg I, Dobrescu I, Kim BN, Jin X, Riley AW, Martenyi F, Harrison G, & Treuer T (2012b). A 12-month prospective, observational study of treatment regimen and quality of life associated with ADHD in central and eastern europe and eastern Asia., *Journal of Attention Disorders* 16, 44–59.
116. Gonzalez-Heydrich J, Hamoda HM, Luna L, Rao S, McClendon J, Rotella P, Waber D, Boyer K, Faraone SV, Whitney J, Guild D, & Biederman J (2012). Elevated rates of ADHD in mothers of children with comorbid ADHD and epilepsy., *Neuropsychiatry* 2, 385–391.
117. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, Mccracken J, RiddleM, Swanson J, McGough J, Wigal S, WigalT, Vitiello B, Skrobala A, Posner K, Ghuman J, Cuningham C, DAVIES M, Chuang S, & CooperT (2006). Efficacy and Safety of Immediate-Release Methylphenidate Treatment for Preschoolers With ADHD. The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 45, 1284–1293.
118. Gustafsson P, Svedin CG, Ericsson I, Lindén C, KarlssonMK, & Thernlund G (2010). Reliability and validity of the assessment of neurological soft-signs in children with and without attention-deficit-hyperactivity disorder, *Developmental Medicine & Child Neurology* 52, 364–370.
119. Habas C (2010). Functional imaging of the deep cerebellar nuclei: a review., *The Cerebellum* 9, 22–28.

120. Halperin JM, & Schulz KP (2006). Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder., *Psychological Bulletin* 132, 560–581.
121. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M (2000). Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord* 30,245-255.
122. Handen BL, Janosky J, McAuliffe S (1997). Long-term follow-up of children with mental retardation/borderline intellectual functioning and ADHD. *J Abnorm Child Psychol* 25,287-295.
123. Hart H, Radua J, Mataix-Cols D, & Rubia K (2012). Neuroscience and Biobehavioral Reviews. Elsevier Ltd *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36, 2248–2256.
124. Hazell P (2010). Review of attention-deficit/hyperactivity disorder comorbid with oppositional defiant disorder, *Australasian Psychiatry* 18, 556–559.
125. Hester RL, Murphy K, Foxe JJ, Foxe DM, Javitt DC, & Garavan H (2004). Predicting success: patterns of cortical activation and deactivation prior to response inhibition., *Journal of Cognitive Neuroscience* 16, 776–785.
126. Hill DE, Yeo RA, Campbell RA, Hart B, Vigil J, & Brooks W (2003). Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children., *Neuropsychology* 17, 496–506.
127. Holroyd CB, & Coles MGH (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity., *Psychological Review* 109, 679–709.
128. Homack S (2004). A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop

Color and Word Test with children, *Archives of Clinical Neuropsychology* 19, 725–743.

129. Hoover JE, & Strick PL (1999). The organization of cerebellar and basal ganglia outputs to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus type 1., *Journal of Neuroscience* 19, 1446–1463.
130. Hoshi E, Tremblay L, Féger J, Carras PL, & Strick PL (2005). The cerebellum communicates with the basal ganglia, *Nature Neuroscience* 8, 1491–1493.
131. Hoza B (2007). Peer Functioning in Children With ADHD, *Journal of Pediatric Psychology* 32, 655–663.
132. Huang-Pollock CL, Karalunas SL, Tam H, & Moore AN (2012). Evaluating vigilance deficits in ADHD: A meta-analysis of CPT performance., *Journal of Abnormal Psychology* 121, 360–371.
133. Iacono WG, Malone SM, & McGue M (2008). Behavioral Disinhibition and the Development of Early-Onset Addiction: Common and Specific Influences, *Annual Review of Clinical Psychology* 4, 325–348.
134. Imamizu H, & Kawato M (2009). Brain mechanisms for predictive control by switching internal models: implications for higher-order cognitive functions, *Psychological Research Psychologische Forschung* 73, 527–544.
135. Ito M (1993). Movement and thought: identical control mechanisms by the cerebellum., *Trends in Neurosciences* 16, 448–444.
136. Ito M (2008). Control of mental activities by internal models in the cerebellum., *Nature Reviews Neuroscience* 9, 304–313.
137. Ivanov I, Murrough JW, Bansal R, Hao X, & Peterson BS (2013). Cerebellar Morphology and the Effects of Stimulant Medications in Youths with Attention

Deficit-Hyperactivity Disorder. Nature Publishing Group
Neuropsychopharmacology 39, 718–726.

138. Ivry R (2004). The neural representation of time, *Current Opinion in Neurobiology* 14, 225–232.
139. Jahfari S, Stinear CM, Claffey M, Verbruggen F, & Aron AR (2010). Responding with restraint: what are the neurocognitive mechanisms?, *Journal of Cognitive Neuroscience* 22, 1479–1492.
140. Jennings JR, van der Molen MW, & Tanase C (2009). Preparing hearts and minds: Cardiac slowing and a cortical inhibitory network, *Psychophysiology* 46, 1170–1178.
141. Johnston C, Mash EJ, Miller N, & Ninowski JE (2012). Clinical Psychology Review. Elsevier Ltd *Clinical Psychology Review* 32, 215–228.
142. Kadesjö BB, & Gillberg CC (1998). Attention deficits and clumsiness in Swedish 7-year-old children., *Developmental Medicine & Child Neurology* 40, 796–804.
143. Karalunas SL, Huang-Pollock CL, & Nigg JT (2012). Decomposing attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)-related effects in response speed and variability., *Neuropsychology* 26, 684–694.
144. Keshavan MSM, Sanders RDR, Sweeney JAJ, Diwadkar VAV, Goldstein GG, Pettegrew JWJ, & Schooler NRN (2003). Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses., *American Journal of Psychiatry* 160, 1298–1304.
145. Kofler MJ, Rapport MD, Sarver DE, Raiker JS, Orban SA, Friedman LM, & Kolomeyer EG (2013). Clinical Psychology Review. Elsevier Ltd *Clinical Psychology Review* 33, 795–811.

146. Kohn MR, Tsang TW, & Clarke SD (2012). Efficacy and safety of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder., *Clinical medicine insights. Pediatrics* 6, 95–162.
147. Konicarova J, Bob P, & Rboch J (2014). Balance deficits and ADHD symptoms in medication-naïve school-aged boys., *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 10, 85–88.
148. Konofal E, Lecendreux M, & Cortese S (2010). Sleep Medicine. Elsevier B.V. *Sleep Medicine* 11, 652–658.
149. Koziol LF, & Lutz JT (2013). From Movement to Thought: The Development of Executive Function, *Applied Neuropsychology: Child* 2, 104–115.
150. Koziol LF, Budding D, Andreasen N, D'Arrigo S, Bulgheroni S, Imamizu H, Ito M, Manto M, Marvel C, Parker K, Pezzulo G, Ramnani N, Riva D, Schmahmann J, Vandervert L, & Yamazaki T (2014). Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition., *The Cerebellum* 13, 151–177.
151. Koziol LF, Budding DE, & Chidekel D (2010). Adaptation, Expertise, and Giftedness: Towards an Understanding of Cortical, Subcortical, and Cerebellar Network Contributions, *The Cerebellum* 9, 499–529.
152. Koziol LF, Budding DE, & Chidekel D (2011). From Movement to Thought: Executive Function, Embodied Cognition, and the Cerebellum, *The Cerebellum* 11, 505–525.
153. Kratochvil CJ, Greenhill LL, March JS, Burke WJ, Vaughan BS (2004). The role of stimulants in the treatment of preschool children with attention deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 18, 557–566.
154. Küper M, Dimitrova A, Thürling M, Maderwald S, Roths J, Elles HG, Gizewski ER,

- Ladd ME, Diedrichsen J, & Timmann D (2011). Evidence for a motor and a non-motor domain in the human dentate nucleus — An fMRI study. *NeuroImage* 54, 2612–2622.
155. Lahey BBB, Pelham WEW, Loney JJ, Lee SSS, & Willcutt EE (2005). Instability of the DSM-IV Subtypes of ADHD from preschool through elementary school., *Archives of General Psychiatry* 62, 896–902.
 156. Landgren MM, Pettersson RR, Kjellman BB, & Gillberg CC (1996). ADHD, DAMP and other neurodevelopmental/psychiatric disorders in 6-year-old children: epidemiology and co-morbidity., *Developmental Medicine & Child Neurology* 38, 891–906.
 157. Larsson H, Anckarsater H, Rastam M, Chang Z, & Lichtenstein P (2011a). Childhood attention-deficit hyperactivity disorder as an extreme of a continuous trait: a quantitative genetic study of 8,500 twin pairs, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 53, 73–80.
 158. Larsson H, Dilshad R, Lichtenstein P, & Barker ED (2011b). Developmental trajectories of DSM-IV symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic effects, family risk and associated psychopathology, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 52, 954–963.
 159. Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, & Glass K (2011). Clinical Psychology Review. Elsevier Ltd *Clinical Psychology Review* 31, 328–341.
 160. Lehericy S, Ducros M, Van De Moortele P-FO, Francois C, Thivard L, Poupon C, Swindale N, Ugurbil K, & Kim D-S (2004). Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans, *Annals of Neurology* 55, 522–529.
 161. Leiner HC, Leiner AL, & Dow RS (1986). Does the cerebellum contribute to mental

skills?, *Behavioral Neuroscience* 100, 443–454.

162. Leitner Y, Barak R, Giladi N, Peretz C, Eshel R, Gruendlinger L, & Hausdorff JM (2007). Gait in attention deficit hyperactivity disorder, *Journal of Neurology* 254, 1330–1338.
163. Levisohn L (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population., *Brain* 123, 1041–1050.
164. Li B-M, Mao Z-M, Wang M, & Mei Z-T (1999). Alpha-2 adrenergic modulation of prefrontal cortical neuronal activity related to spatial working memory in monkeys. *Nature Publishing Group Neuropsychopharmacology* 21, 601–610.
165. Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults (1996). *N Engl J Med*, 334, 1039-1044.
166. Liddle EB, Hollis C, Batty MJ, & Groom MJ (2011). Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: effects of motivation and methylphenidate, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 52, 761–771.
167. Lijffijt M, Kenemans JL, Verbaten MN, & van ENGELAND H (2005). A Meta-Analytic Review of Stopping Performance in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Deficient Inhibitory Motor Control?, *Journal of Abnormal Psychology* 114, 216–222.
168. Logan GD, Cowan WB, & Davis KA (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method., *Journal of experimental psychology. Human perception and performance* 10, 276–291.
169. Ma C-L, Qi X-L, Peng J-Y, & Li B-M (2003). Selective deficit in no-go performance induced by blockade of prefrontal cortical α 2-adrenoceptors in monkeys,

NeuroReport 14, 1013–1016.

170. Mackie SS, Shaw PP, Lenroot RR, Pierson RR, Greenstein DKD, Nugent TFT, Sharp WSW, Giedd JNJ, & Rapoport JLJ (2007). Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder., *American Journal of Psychiatry* 164, 647–655.
171. Magnus L (1998). Attention deficit disorder with developmental coordination disorders, *Archives of Disabled Child*, 1–8.
172. Maia TV, & Frank MJ (2011). From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. Nature Publishing Group *Nature Publishing Group* 14, 154–162.
173. Manto M, Bower JM, Conforto AB, Delgado-García JM, Guarda SNF, Gerwig M, Habas C, Hagura N, Ivry RB, Mariën P, Molinari M, Naito E, Nowak DA, Oulad Ben Taib N, Pelisson D, Tesche CD, Tilikete C, & Timmann D (2011). Consensus Paper: Roles of the Cerebellum in Motor Control—The Diversity of Ideas on Cerebellar Involvement in Movement, *The Cerebellum* 11, 457–487.
174. Matano S (2001). Brief communication: Proportions of the ventral half of the cerebellar dentate nucleus in humans and great apes., *American journal of physical anthropology* 114, 163–165.
175. Matte B, Rohde LA, & Grevet EH (2012). ADHD in adults: a concept in evolution, *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 4, 53–62.
176. Mattison RE, Bagnato SJ, & Strickler E (1987). Diagnostic importance of combined parent and teacher ratings on the Revised Behavior Problem Checklist., *Journal of Abnormal Child Psychology* 15, 617–628.
177. McCarthy H, Skokauskas N, & Frodl T (2013). Identifying a consistent pattern of

neural function in attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis, *Psychological Medicine*, 1–12.

178. Middleton FA, & Strick PL (2000). Basal Ganglia Output and Cognition: Evidence from Anatomical, Behavioral, and Clinical Studies, *Brain and Cognition* 42, 183–200.
179. Middleton FA, & Strick PL (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate., *Journal of Neuroscience* 21, 700–712.
180. Fair DA, Nigg JT, Iyer S, Bathula D, Mills KL, Dosenbach NU, Schlaggar BL, Mennes M, Gutman D, Bangaru S, Buitelaar JK, Dickstein DP, Di Martino A, Kennedy DN, Kelly C, Luna B, Schweitzer JB, Velanova K, Wang YF, Mostofsky S, Castellanos FX, Milham MP. (2013). Distinct neural signatures detected for ADHD subtypes after controlling for micro-movements in resting state functional connectivity MRI data, *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4;6:80. doi: 10.3389/fnsys.2012.00080.
181. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, Newcorn J, Sallee FR, Sangal RB, Saylor K, West S, Kelsey D, Wernicke J, Trapp NJ, Harder D., (2002) Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 159, 1896-1901
182. Miller EK, Cohen JD (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function., *Annual review of neuroscience* 24, 167–202.
183. Mink JW (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs., *Progress in neurobiology* 50, 381–425.
184. Miquel M, Toledo R, García LI, Coria-Avila GA, & Manzo J (2008). Why should we keep the cerebellum in mind when thinking about addiction?, *Current drug abuse*

reviews 2, 26–40.

185. Moers-Hornikx VRMP, Vles JSH, Tan SKH, Cox K, Hoogland G, Steinbusch WMH, & Temel Y (2011). Neuroscience Letters. Elsevier Ireland Ltd *Neuroscience Letters* 496, 111–115.
186. Molina BSG, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, Epstein JN, Hoza B, Hechtman L, Abikoff HB, Elliott GR, Greenhill LL, Newcorn JH, Wells KC, Wigal T, Gibbons RD, Hur K, Houck PR, & Group TMC (2009). The MTA at 8 Years: Prospective Follow-up of Children Treated for Combined-Type ADHD in a Multisite Study. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 48, 484–500.
187. Mostofsky SH, Rimrodt SL, Schafer JG, Boyce A, Goldberg MC, Pekar JJ, & Denckla MB (2005). Atypical Motor and Sensory Cortex Activation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Simple Sequential Finger Tapping, *BPS* 59, 48–56.
188. Mostofsky SHS, & Simmonds DJD (2008). Response inhibition and response selection: two sides of the same coin., *Journal of Cognitive Neuroscience* 20, 751–761.
189. Mostofsky SHS, Reiss ALA, Lockhart PP, & Denckla MBM (1998). Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder., *Journal of Child Neurology* 13, 434–439.
190. Mostofsky, Schafer, Abrams, Goldberg, Flower, Boyce, Courtney, Calhoun, Kraut, Denckla, Pekar (2003). fMRI evidence that the neural basis of response inhibition is task-dependent, *Cognitive Brain Research* 17, 12–12.
191. MTA Cooperative Group (2004). National Institute of Mental Health Multimodal

- Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 113,754-761.
192. Munakata Y, Herd SA, Chatham CH, Depue BE, Banich MT, & O'Reilly RC (2011). A unified framework for inhibitory control. Elsevier Ltd *Trends in Cognitive Sciences* 15, 453-459.
 193. Müller NG, & Knight RT (2006). The functional neuroanatomy of working memory: Contributions of human brain lesion studies, *Neuroscience* 139, 51-58.
 194. Nakao T, Radua J, Rubia K, & Mataix-Cols D (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication., *The American journal of psychiatry* 168, 1154-1163.
 195. Nigg JT (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy., *Psychological Bulletin* 126, 220-246.
 196. Nigg JT (2001). Is ADHD a disinhibitory disorder?, *Psychological Bulletin* 127, 571-598.
 197. Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, & Sonuga-Barke EJS (2005). Causal Heterogeneity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Do We Need Neuropsychologically Impaired Subtypes?, *Biological Psychiatry* 57, 1224-1230.
 198. Nussbaum NL (2012). ADHD and Female Specific Concerns: A Review of the Literature and Clinical Implications, *Journal of Attention Disorders* 16, 87-100.
 199. O'Doherty J, Dayan P, Schultz J, Deichmann R, Friston K, & Dolan RJ (2004). Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning, *Science* 304, 452-454.
 200. O'Doherty JP, Dayan P, Friston K, Critchley H, & Dolan RJ (2003). Temporal

- difference models and reward-related learning in the human brain., *Neuron* 38, 329–337.
201. O'Reilly JX, Beckmann CF, Tomassini V, Ramnani N, & Johansen-Berg H (2010). Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity., *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 20, 953–965.
 202. Ollendick TH, Jarrett MA, Grills-Taquechel AE, Hovey LD, & Wolff JC (2008). Clinical Psychology Review. Elsevier Ltd *Clinical Psychology Review* 28, 1447–1471.
 203. Oosterlaan J, Logan GD, & Sergeant JA (1998). Response inhibition in AD/HD, CD, comorbid AD/HD+ CD, anxious, and control children: A meta-analysis of studies with the stop task. Wiley Online Library *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 39, 411–425.
 204. Trouillas, P., Takayanagi, T., Hallett, M., et al. (1997). International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebella syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, 1–7.
 205. Parent A, & Hazrati L-N (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. Elsevier *Brain Research Reviews* 20, 91–127.
 206. Peterson BS, Potenza MN, Wang Z, Zhu H, Martin A, Marsh R, Plessen KJ, & Yu S (2009). An fMRI study of the effects of psychostimulants on default-mode processing during Stroop task performance in youths with ADHD., *American Journal of Psychiatry* 166, 1286–1294.
 207. Peterson RL, & Pennington BF (2012). Developmental dyslexia., *The Lancet* 379, 1997–2007.

208. Picard N, & Strick PL (2001). Imaging the premotor areas., *Current Opinion in Neurobiology* 11, 663–672.
209. Piek JP (2004). The relationship between motor coordination, executive functioning and attention in school aged children, *Archives of Clinical Neuropsychology* 19, 1063–1076.
210. Piek JP (1999). Motor coordination and kinaesthesia in boys with attention deficit–hyperactivity disorder, *Developmental Medicine & Child Neurology*, 1–7.
211. Piek JP, Dawson L, Smith LM, & Gasson N (2008). The role of early fine and gross motor development on later motor and cognitive ability. Elsevier B.V. *Human Movement Science* 27, 668–681.
212. Pliszka SR, Lancaster J, Liotti M, & Semrud-Clikeman M (2006). Volumetric MRI differences in treatment-naïve vs chronically treated children with ADHD, *Neurology* 67, 1023–1027.
213. Polanczyk GG, de Lima MSM, Horta BLB, Biederman JJ, & Rohde LAL (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis., *American Journal of Psychiatry* 164, 942–948.
214. Postuma RB, & Dagher A (2006). Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications., *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 16, 1508–1521.
215. Ramnani N (2005). The Evolution of Prefrontal Inputs to the Cortico-pontine System: Diffusion Imaging Evidence from Macaque Monkeys and Humans, *Cerebral Cortex* 16, 811–818.
216. Rasmussen P, & Gillberg C (2000). Natural Outcome of ADHD With

- Developmental Coordination Disorder at Age 22 Years: A Controlled, Longitudinal, Community-Based Study. *The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 39, 1424–1431.
217. Renes JS, de Ridder MAJ, Breukhoven PE, Lem AJ, & Hokken-Koelega ACS (2012). Methylphenidate and the response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age., *PLoS ONE* 7, e53164.
 218. Rigoli D, Piek JP, Kane R, & Oosterlaan J (2012). An examination of the relationship between motor coordination and executive functions in adolescents, *Developmental Medicine & Child Neurology* 54, 1025–1031.
 219. Riva D, & Giorgi C (2000). The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours., *Brain* 123, 1051–1061.
 220. RoCHAT L, Beni C, Annoni J-M, Vuadens P, & Van der Linden M (2013). How Inhibition Relates to Impulsivity after Moderate to Severe Traumatic Brain Injury, *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1–9.
 221. Rochelle KSH, Witton C, & Talcott JB (2008). Symptoms of hyperactivity and inattention can mediate deficits of postural stability in developmental dyslexia, *Experimental Brain Research* 192, 627–633.
 222. Roman T, Rohde LA, & Hutz MH (2003). Polymorphisms of the dopamine transporter gene: influence on response to methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder., *American Journal of Pharmacogenomics* 4, 83–92.
 223. Rommelse NNJ, Altink ME, Fliers EA, Martin NC, Buschgens CJM, Hartman CA, Buitelaar JK, Faraone SV, Sergeant JA, & OOSTERLAAN J (2009). Comorbid

- Problems in ADHD: Degree of Association, Shared Endophenotypes, and Formation of Distinct Subtypes. Implications for a Future DSM, *Journal of Abnormal Child Psychology* 37, 793–804.
224. Rommelse NNJ, Franke B, Geurts HM, Hartman CA, & Buitelaar JK (2010). Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder, *European Child & Adolescent Psychiatry* 19, 281–295.
 225. Rosazza C, & Minati L (2011). Resting-state brain networks: literature review and clinical applications, *Neurological Sciences* 32, 773–785.
 226. Rubia K, Halari R, Christakou A, & Taylor E (2009). Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 364, 1919–1931.
 227. Rubia KK, Noorloos JJ, Smith AA, Gunning BB, & Sergeant JJ (2003). Motor timing deficits in community and clinical boys with hyperactive behavior: the effect of methylphenidate on motor timing., *Journal of Abnormal Child Psychology* 31, 301–313.
 228. Rucklidge JJ (2010). Gender Differences in Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. Elsevier Ltd *Psychiatric Clinics of NA* 33, 357–373.
 229. Rumiati RI, Papeo L, & Corradi-Dell'Acqua C (2010). Higher-level motor processes, *Annals of the New York Academy of Sciences* 1191, 219–241.
 230. Rypma B, Berger JS, Prabhakaran V, Bly BM, Kimberg DY, Biswal BB, & D'Esposito M (2006). Neural correlates of cognitive efficiency, *NeuroImage* 33, 11–11.
 231. Sable JJ, Knopf KL, Kyle MR, Schully LT, Brooks MM, Parry KH, Thompson IA, Suna

- EB, Stowe R, Flink LA, & Diamond RE (2013). Attention-deficit hyperactivity disorder reduces automatic attention in young adults, *Psychophysiology* 50, 308–313.
232. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, & Russell VA (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes, *The Behavioral and brain sciences* 28, 397–419– discussion 419–68.
233. Samejima K, Ueda Y, Doya K, & Kimura M (2005). Representation of action-specific reward values in the striatum., *Science* 310, 1337–1340.
234. Schachar R, Logan GD, Robaey P, Chen S, Ickowicz A, & Barr C (2007). Restraint and Cancellation: Multiple Inhibition Deficits in Attention Deficit Hyperactivity Disorder, *Journal of Abnormal Child Psychology* 35, 229–238.
235. Schmahmann JD, & Sherman JC (1997). Cerebellar Cognitive Affective Syndrome, in *International Review of Neurobiology* 41, 433–440.
236. Schmitz-Hübsch T, Tezenas du Montcel S, Baliko L, Boesch S, Bonato S, Fancellu R, Giunti P, Globas C, Kang J-S, Kremer B, Mariotti C, Meleggh B, Rakowicz M, Rola R, Romano S, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BPC, Zdzienicka E, Dürr A, & Klockgether T (2006). Reliability and validity of the International Cooperative Ataxia Rating Scale: A study in 156 spinocerebellar ataxia patients, *Movement Disorders* 21, 699–704.
237. Seidman LJ, Benedict KB, Biederman J, Bernstein JH, Seiverd K, Milberger S, Norman D, Mick E, & Faraone SV (1995). Performance of children with ADHD on the Rey-Osterrieth complex figure: a pilot neuropsychological study., *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 36, 1459–1473.

238. Semrud-Clikeman M, & Bledsoe J (2011). Updates on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Learning Disorders, *Current Psychiatry Reports* 13, 364–373.
239. Sergeant J (2000). The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder., *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24, 7–12.
240. Shannon BJ, Raichle ME, Snyder AZ, Fair DA, Mills KL, Zhang D, Bache K, Calhoun VD, Nigg JT, & Nagel BJ (2011). Premotor functional connectivity predicts impulsivity in juvenile offenders. *National Acad Sciences Proceedings of the National Academy of Sciences* 108, 11241–11245.
241. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, Giedd J, Castellanos FX, & Rapoport J (2006). Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder., *Archives of General Psychiatry* 63, 540–549.
242. Shaw P, Malek M, Watson B, Greenstein D, Pietro de Rossi, & Sharp W (2013). Trajectories of Cerebral Cortical Development in Childhood and Adolescence and Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Elsevier *BPS* 74, 599–606.
243. Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, & Greenstein D (2012). Development of Cortical Surface Area and Gyrification in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Elsevier Inc. *BPS* 72, 191–197.
244. Shaw PP, Gornick MM, Lerch JJ, Addington AA, Seal JJ, Greenstein DD, Sharp WW, Evans AA, Giedd JNJ, Castellanos FFX, & Rapoport JLJ (2007). Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder., *Archives of General Psychiatry* 64, 921–931.

245. Shreeram S, He J-P, Kalaydjian A, Brothers S, & Merikangas KR (2009). Prevalence of Enuresis and Its Association With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among U.S. Children: Results From a Nationally Representative Study. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 48, 35–41.
246. Simmonds D, Fotedar S, Suskauer S, Pekar J, Denckla M, & Mostofsky S (2007). Functional brain correlates of response time variability in children, *Neuropsychologia* 45, 2147–2157.
247. Simpson HA, Jung L, & Murphy TK (2011). Update on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Tic Disorders: A Review of the Current Literature, *Current Psychiatry Reports* 13, 351–356.
248. Skovgaard AMA (2010). Mental health problems and psychopathology in infancy and early childhood. An epidemiological study., *Danish medical bulletin* 57, 4193–4193.
249. Smith AK, Mick E, & Faraone SV (2009). Advances in genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder., *Current Psychiatry Reports* 11, 143–148.
250. Snyder HR, Hutchison N, Nyhus E, Curran T, Banich MT, O'Reilly RC, & Munakata Y (2010). Neural inhibition enables selection during language processing. *National Acad Sciences Proceedings of the National Academy of Sciences* 107, 16483–16488.
251. Sonuga-Barke EJS, & Castellanos FX (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 31, 977–986.
252. Sonuga-Barke EJS, Dalen L, & Remington B (2003). Do Executive Deficits and

- Delay Aversion Make Independent Contributions to Preschool Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms. *The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 42, 1335–1342.
253. Sonuga-Barke EJS, Sergeant JA, Nigg J, & Willcutt E (2008). Executive Dysfunction and Delay Aversion in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Nosologic and Diagnostic Implications, *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 17, 367–384.
 254. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, Mick E, Aleardi M, Herzig K, Faraone S. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (2005) *Biological Psychiatry* 57, 456-463
 255. Spencer TJ, Sallee FR, Gilbert DL, Dunn DW, McCracken JT, Coffey BJ, Budman CL, Ricardi RK, Leonard HL, Allen AJ, Milton DR, Feldman PD, Kelsey DK, Geller DA, Linder SL, Lewis DW, Winner PK, Kurlan RM, Mintz M (2008). Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid Tourette syndrome. *J Atten Disord.* 11, 470-481.
 256. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Stimulant treatment of adult Attention-deficit/hyperactivity disorder (2004). *Psychiatr Clin North Am.* 27, 361-372.
 257. Spencer RMC (2003). Disrupted Timing of Discontinuous But Not Continuous Movements by Cerebellar Lesions, *Science* 300, 1437–1439.
 258. Spencer RMC, & Ivry RB (2005). Comparison of patients with Parkinson's disease or cerebellar lesions in the production of periodic movements involving event-based or emergent timing, *Brain and Cognition* 58, 84–93.
 259. Spencer TJ, Faraone SV, Surman CBH, Petty C, Clarke A, Batchelder H, Wozniak J,

- & Biederman J (2011). Toward defining deficient emotional self-regulation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder using the Child Behavior Checklist: a controlled study., *Postgraduate medicine* 123, 50–59.
260. Stein DS, Blum NJ, & Barbaresi WJ (2011). Developmental and Behavioral Disorders Through the Life Span, *PEDIATRICS* 128, 364–373.
261. Steinlin M, Imfeld S, Zulauf P, Boltshauser E, Lövblad K-O, Lüthy AR, Perrig W, & Kaufmann F (2003). Neuropsychological long-term sequelae after posterior fossa tumour resection during childhood., *Brain* 126, 1998–2008.
262. Stoodley CJ (2012). The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies., *The Cerebellum* 11, 352–365.
263. Stoodley CJ, & Schmahmann JD (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing., *Cortex* 46, 831–844.
264. Stoodley CJ, & Stein JF (2013). Cerebellar function in developmental dyslexia., *The Cerebellum* 12, 267–276.
265. Stoodley CJ, Valera EM, & Schmahmann JD (2012). Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study., *NeuroImage* 59, 1560–1570.
266. Storey E, Tuck K, Hester R, Hughes A, & Churchyard A (2004). Inter-rater reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), *Movement Disorders* 19, 190–192.
267. Stuss DT (2003). Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability, *Brain* 126, 2363–2380.
268. Suskauer SJ, Simmonds DJ, Caffo BS, Denckla MB, Pekar JJ, & Mostofsky SH (2008).

- fMRI of Intrasubject Variability in ADHD: Anomalous Premotor Activity With
269. Prefrontal Compensation. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 47, 1141–1150.
 270. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, Wigal T, Arnold LE, Vitiello B, Hechtman L, Epstein JN, Pelham WE, Abikoff HB, Newcorn JH, Molina BSG, Hinshaw SP, Wells KC, Hoza B, Jensen PS, Gibbons RD, Hur K, Stehli A, Davies M, March JS, Conners CK, Caron M, & Volkow ND (2007). Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up., *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 46, 1015–1027.
 271. Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJ, Jensen PS, Cantwell DP (1998). Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet*. 351 429–433.
 272. Swick D, Ashley V, & Turken U (2011). Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. Elsevier B.V. *NeuroImage* 56, 1655–1665.
 273. Tanaka SC, Doya K, Okada G, Ueda K, Okamoto Y, & Yamawaki S (2004). Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops., *Nature Neuroscience* 7, 887–893.
 274. Tavano A, Grasso R, Gagliardi C, Triulzi F, Bresolin N, Fabbro F, & Borgatti R (2007). Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations, *Brain* 130, 2646–2660.
 275. Taylor E (2011). Antecedents of ADHD: a historical account of diagnostic concepts, *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 3, 69–75.
 276. Temel Y, Blokland A, Steinbusch HWM, & Visser-Vandewalle V (2005). The

functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits, *Progress in neurobiology* 76, 393–413.

277. Thoma P, Bellebaum C, Koch B, Schwarz M, & Daum I (2008). The Cerebellum Is Involved in Reward-based Reversal Learning, *The Cerebellum* 7, 433–443.
278. Thomann PA, Roebel M, Santos Dos V, Bachmann S, Essig M, & Schröder J (2009). Psychiatry Research: Neuroimaging. Elsevier Ireland Ltd *Psychiatry Research* 173, 83–87.
279. Toro R, Leonard G, Lerner JV, Lerner RM, Perron M, Pike GB, Richer L, Veillette S, Pausova Z, & Paus T (2008). Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and the adolescent cerebral cortex., *BPS* 33, 1019–1027.
280. Udal AH, Malt UF, Lövdahl H, Gjaerum B, Pripp AH, & Groholt B (2009). Motor function may differentiate attention deficit hyperactivity disorder from early onset bipolar disorder, *Behavioral and Brain Functions* 5, 47.
281. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, & Seidman LJ (2007). Meta-Analysis of Structural Imaging Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Biological Psychiatry* 61, 1361–1369.
282. Valera EM, Spencer RMC, Zeffiro TA, Makris N, Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, & Seidman LJ (2010). Neural Substrates of Impaired Sensorimotor Timing in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Elsevier Inc. *BPS* 68, 359–367.
283. van Gaal S, Ridderinkhof KR, Scholte HS, & Lamme VAF (2010). Unconscious Activation of the Prefrontal No-Go Network, *Journal of Neuroscience* 30, 4143–4150.
284. Vaurio RG, Simmonds DJ, & Mostofsky SH (2009). Increased intra-individual reaction time variability in attention-deficit/hyperactivity disorder across

- response inhibition tasks with different cognitive demands, *Neuropsychologia* 47, 2389–2396.
285. Venkatasubramanian G, Jayakumar PN, Gangadhar BN, & Keshavan MS (2008). Neuroanatomical correlates of neurological soft signs in antipsychotic-naive schizophrenia. Elsevier Ireland Ltd *Psychiatry Research* 164, 215–222.
 286. Verbruggen F, & Logan GD (2008). Automatic and controlled response inhibition: Associative learning in the Go/No-Go and stop-signal paradigms., *Journal of Experimental Psychology: General* 137, 649–672.
 287. Verbruggen F, & Logan GD (2009a). Models of response inhibition in the stop-signal and stop-change paradigms, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33, 647–661.
 288. Verbruggen F, & Logan GD (2009b). Proactive adjustments of response strategies in the stop-signal paradigm., *Journal of experimental psychology. Human perception and performance* 35, 835–854.
 289. Villanueva R (2012). Psychiatry Research. Elsevier Ltd *Psychiatry Research* 198, 527–532.
 290. Vink M, Kahn RS, Raemaekers M, van den Heuvel M, Boersma M, & Ramsey NF (2005). Function of striatum beyond inhibition and execution of motor responses, *Human Brain Mapping* 25, 336–344.
 291. Visser AM, Jaddoe VWV, Arends LR, Tiemeier H, Hofman A, Moll HA, Steegers EAP, Breteler MMB, & Arts WFM (2010). Paroxysmal disorders in infancy and their risk factors in a population-based cohort: the Generation R Study., *Developmental Medicine & Child Neurology* 52, 1014–1020.
 292. Vitiello B, Severe JB, Greenhill LL, Arnold LE, Abikoff HB, Bukstein OG, Elliott GR,

- Hechtman L, Jensen PS, Hinshaw SP, March JS, Newcorn JH, Swanson JM, Cantwell DP (2001). Methylphenidate dosage for children with ADHD over time under controlled conditions: lessons from the MTA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40,188-196.
293. Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto J-L, & Tröster AI (2006). Deep brain stimulation: Neuropsychological and neuropsychiatric issues, *Movement Disorders* 21, S305–S327
294. Wang G-J, Volkow ND, Wigal T, Kollins SH, Newcorn JH, Telang F, Logan J, Jayne M, Wong CT, Han H, Fowler JS, Zhu W, & Swanson JM (2013). Long-term stimulant treatment affects brain dopamine transporter level in patients with attention deficit hyperactive disorder., *PLoS ONE* 8, e63023.
295. Watenberg N, Waiserberg N, Zuk L, & Lerman Sagie T (2007). Developmental coordination disorder in children with attention-deficit-hyperactivity disorder and physical therapy intervention. Wiley Online Library *Developmental Medicine & Child Neurology* 49, 920–925.
296. Weiss MD, Gadow K, & Wasdell MB (2006). Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder, *The Journal of Clinical Psychiatry*
297. Weiss MD, Weiss JR. A guide to the treatment of adults with ADHD (2004) *The Journal of Clinical Psychiatry* 65 27-37.
298. Weissman DH, Roberts KC, & Visscher KM (2006). The neural bases of momentary lapses in attention, *Nature Neuroscience*, 9, 971 - 978
299. Wender PH (1975). The minimal brain dysfunction syndrome. *Annual review of medicine* 26, 45–62.
300. Wigal SB, Gupta S, Greenhill L, Posner K, Lerner M, Steinhoff K, Wigal T,

- Kapelinski A, Martinez J, Modi NB, Stehli A, Swanson J. (2007) Pharmacokinetics of methylphenidate in preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 17,153-164.
301. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, & Pennington BF (2005). Validity of the Executive Function Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review, *Biological Psychiatry* 57, 1336–1346.
302. Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R (2008). Misuse and Diversion of Stimulants Prescribed for ADHD: A Systematic Review of the Literature. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 47, 21–31.
303. Wilens TE, Morrison NR & Prince J (2011). An update on the pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11, 1443–1465.
304. Wilens T, McBurnett K, Stein M, Lerner M, Spencer T, Wolraich M (2006). ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: final results from a long-term open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44, 1015-1023.
305. Winter DA (1995). Human balance and posture control during standing and walking, *Gait & Posture* 3, 193-214.
306. Winter DA, Patla AE, & Frank JS (1990). Assessment of balance control in humans, *Med Prog Technol* 16, 31-51.
307. Wolpert DM, Miall RC, & Kawato M (1998). Internal models in the cerebellum. Elsevier *Trends in Cognitive Sciences* 2, 338–347.
308. Yeo BTT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, Roffman JL, Smoller JW, Zöllei L, Polimeni JR, Fischl B, Liu H, & Buckner RL

- (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity., *Journal of Neurophysiology* 106, 1125–1165.
309. Young SE, Friedman NP, Miyake A, Willcutt EG, Corley RP, Haberstick BC, & Hewitt JK (2009). Behavioral disinhibition: Liability for externalizing spectrum disorders and its genetic and environmental relation to response inhibition across adolescence, *Journal of Abnormal Psychology* 118, 117–130.
310. Zametkin AJ, & Rapoport JL (1987). Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years?, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 26, 676–686.